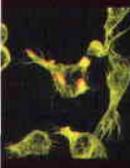
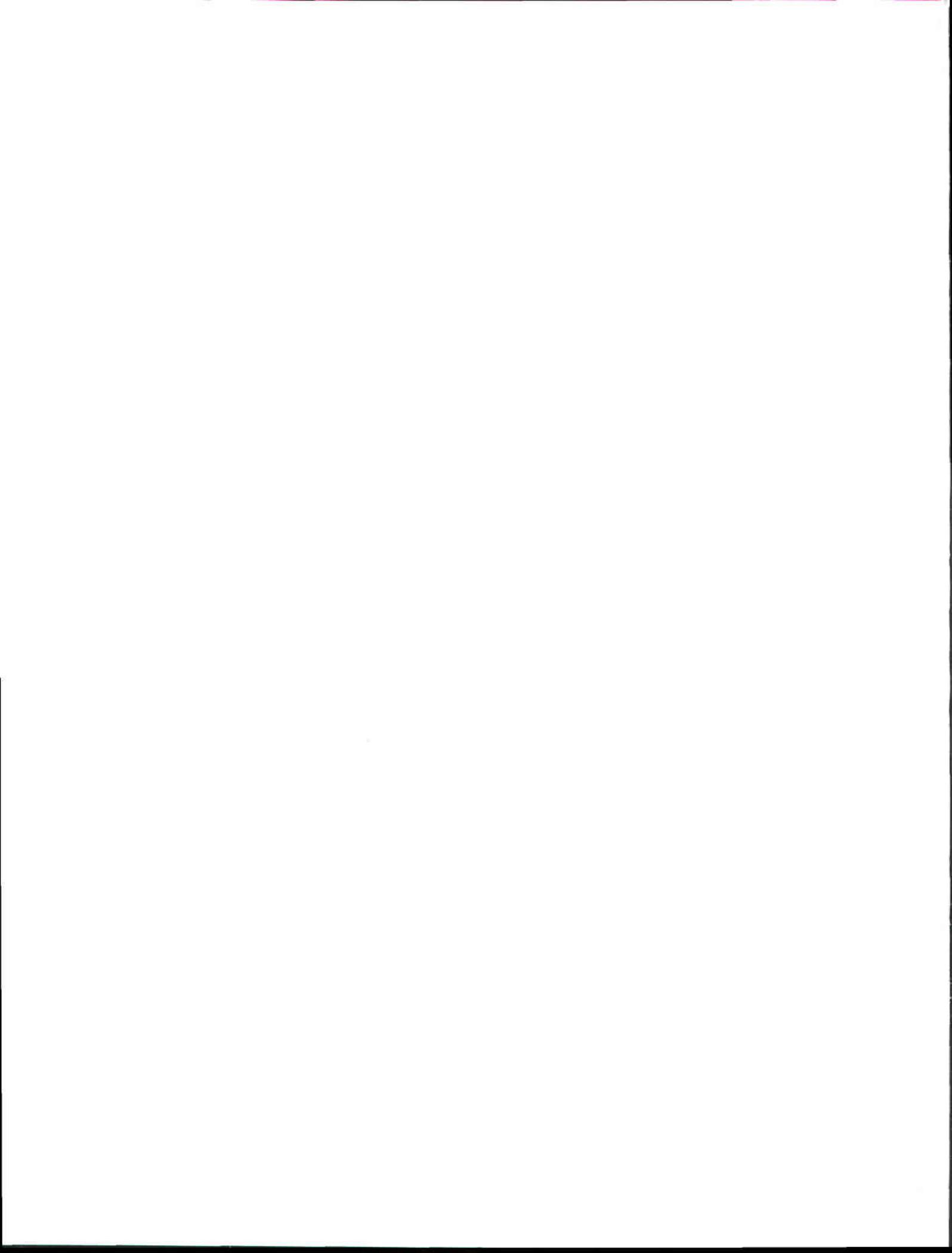




INRS-**INRS** INSTITUT ARMAND-FRAPPIER —
SANTÉ HUMAINE





INRS-Institut Armand-Frappier
Santé humaine

Rapport d'activités scientifiques
1999-2000

INRS
Eau, Terre et Environnement
SUS

531, boulevard des Prairies
Laval (Québec)
H7V 1B7

245, boulevard Hymus
Pointe-Claire (Québec)
H9R 1G6

INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine

**531, boulevard des Prairies
Laval, Québec
H7V 1B7**

**Téléphone : (450) 687-5010
Télécopieur : (450) 686-5501**

245, boulevard Hymus
Pointe-Claire (Québec)
H9R 1G6

Téléphone : (514) 630-8800
Télécopieur : (514) 630-8850

Internet: <http://www.inrs-iaf-sante.uquebec.ca>

TABLE DES MATIÈRES

Mot du directeur	5
Programmation scientifique.....	7
Ressources humaines	31
Formation	37
Recherche	53
Publications	91
Communications	103
Subventions et contrats	113
Collaborations nationales et internationales	125

Image de la page couverture : Protéine humaine NRAMP1 (impliquée dans la résistance à certains microbes) vue par immunofluorescence indirecte de cellules monocytaires HL-60 différenciées 3 jours en présence de vitamine D (travaux du Dr Mathieu Cellier; photo de Étienne Richer, étudiant à la maîtrise)

En médaillons :
Chercheurs au travail
Macrophages, un type de cellules du système immunitaire (travaux du Dr Albert Descoteaux)
Tubes contenant du milieu de culture de microbes

Mot du directeur

C'est avec fierté que je présente ce rapport d'activités scientifiques de la deuxième année de fonctionnement du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine, un centre d'excellence en recherche et formation dédié à la compréhension et à la solution de problèmes biomédicaux affectant la santé humaine, une des valeurs les plus importantes de la société.

Après une première année qui nous a permis d'harmoniser le plus possible les apports humains et scientifiques issus des anciens Institut Armand-Frappier et INRS-Santé, notre centre est maintenant en plein essor. Un regroupement physique de nos activités au campus Laval, pour lequel nous espérons vivement les approbations des instances décisionnelles, ne pourra qu'amplifier la synergie de nos activités.

Le présent document décrit la programmation scientifique du centre, ses ressources humaines, les programmes de formation que nous gérons et les étudiants qui évoluent avec nous. Les divers projets de recherche sont ensuite décrits par chacun des professeurs concernés. Une liste impressionnante de publications et communications scientifiques suit, qui reflète bien l'impact national et international de nos activités de recherche, dont une bonne partie implique les étudiants inscrits dans nos programmes de formation et qui démontrent une vitalité remarquable. Une liste des diverses subventions et contrats de recherche accordés à nos professeurs présente ensuite un autre reflet de la reconnaissance de leurs compétences et de la pertinence de leurs activités. Enfin, une liste de collaborations nationales et internationales complète la description de nos activités scientifiques.

Je me permet de souligner ici divers honneurs conférés à nos professeurs. Christiane Ayotte a été nommée Scientifique de l'année 1999 par la Société Radio-Canada et Personnalité de la semaine du journal La Presse en janvier 2000, en plus de recevoir

le titre de "Woman Honouree" du Comité des femmes d'affaires en action de la Chambre de Commerce de Montréal en mai 2000. Michel Fournier a reçu le prix Michel Jurdant 1999 en sciences de l'environnement de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences. La même année, Jack Siemiatycki a été nommé Scientifique émérite du Conseil de recherches médicales du Canada (maintenant les Instituts de recherche en santé du Canada) et Alain Fournier Chercheur national du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). Par ailleurs, six de nos professeurs sont chercheurs-boursiers du FRSQ: Mathieu Cellier, Claude Daniel, Albert Descoteaux, Denis Girard, Marie-Élise Parent et Yves St-Pierre. Enfin, Michel Charbonneau a été nommé directeur du réseau de recherche en santé environnementale du FRSQ, après avoir piloté un exercice de revitalisation de ce réseau.

Voilà donc une autre excellente année pour le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine. Ce fût un plaisir de continuer à relever les nombreux défis qui sous-tendent la direction d'un centre d'excellence de l'INRS. J'apprécie beaucoup la collaboration, la patience, l'enthousiasme et l'indulgence de tous les membres de notre centre. Je remercie tout le personnel et les étudiants pour avoir contribué à la qualité de nos activités scientifiques et au maintien d'un esprit de travail agréable et constructif. Enfin, un remerciement spécial aux professeurs, les piliers du centre, pour leur motivation, leur persévérance et leur confiance. Je crois sincèrement que notre avenir est promis à de belles réalisations.

Le directeur,



Pierre Talbot

PROGRAMMATION SCIENTIFIQUE

Préambule et résumé

Le Centre de recherche a été créé le 1er juin 1998 dans le cadre du rattachement de l'Institut Armand-Frappier à l'INRS et de l'intégration de l'INRS-Santé. Il regroupe maintenant 25 professeurs-chercheurs dont les activités de recherche et de formation ciblent des problèmes de santé humaine. Ces chercheurs proviennent des ex-centres de recherche de l'Institut Armand-Frappier et de l'ex-INRS-Santé. Il s'agit des 10 professeurs de l'ancien Centre de recherche en immunologie (CRI), 5 professeurs de l'ancien Centre de recherche en virologie (CRV) et un professeur de l'ancien Centre de recherche en microbiologie appliquée (CRMA) de l'Institut Armand-Frappier, en plus de 8 des 10 professeurs de l'ancien INRS-Santé et d'un professeur engagé en mars 2000. Leurs compétences touchent diverses disciplines biomédicales dont notamment l'immunologie, la virologie, la bactériologie, la parasitologie, l'épidémiologie, la toxicologie, la chimie pharmaceutique et la biologie cellulaire et moléculaire.

Ces chercheurs se préoccupent de comprendre le développement et mettre au point des stratégies de prévention et de guérison de pathologies humaines telles les maladies infectieuses, allergiques et auto-immunitaires, le cancer et certaines affections touchant les systèmes nerveux, pulmonaire et cardio-vasculaire. Ils sont impliqués non seulement en recherche, mais aussi dans des transferts technologiques vers l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, et dans des services de pointe à la collectivité : les services de typage d'histocompatibilité en vue de greffes d'organes et ceux de contrôle du dopage sportif, de même que la recherche qui sous-tend le développement des méthodes analytiques pour ces secteurs. Les professeurs du Centre sont aussi impliqués dans la formation de personnel hautement qualifié (programmes d'enseignement de 2e et 3e cycles, formation postdoctorale). Ainsi, ils participent activement au fonctionnement de trois des cinq programmes d'enseignement de l'INRS-Institut Armand-Frappier, soit ceux de maîtrise et de doctorat en virologie et immunologie, et de maîtrise en sciences expérimentales de la santé. Les deux premiers programmes ont été conçus en 1975 dans l'ancien CRV, puis ont impliqué pleinement l'ancien CRI à partir de 1989 pour la maîtrise et de 1994 pour le doctorat. Le troisième programme a été créé en 1990 après transformation du programme de maîtrise en pharmacologie de l'INRS-Santé. Ce programme a été remanié en 1996 afin de refléter les orientations nouvelles en santé environnementale humaine inscrites au plan de relance de ce centre. Deux services de soutien à la recherche sont également sous la responsabilité de professeurs du Centre : le Laboratoire de cytométrie et le Service de consultation en biostatistiques.

Au cours des cinq dernières années, plus de 500 publications et 800 communications scientifiques ont été présentées à travers le monde par les chercheurs du Centre. Plusieurs de celles-ci représentent les résultats de collaborations nationales et

internationales. Ces travaux ont été financés en bonne partie par l'obtention, de façon compétitive, de subventions et contrats externes représentant plus de 22 millions de dollars. Ainsi, notre Centre, par l'entremise de recherches tant fondamentales qu'appliquées, s'attaque à des problèmes importants de santé humaine, et cible des activités de formation et de services qui s'y rattachent.

Trois grandes thématiques de recherche ont été identifiées pour le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine : 1) infections et immunité; 2) santé environnementale; et 3) pharmacochimie moléculaire. Dans le cadre du thème infections et immunité, les chercheurs explorent les mécanismes de défense de l'organisme contre les micro-organismes pathogènes et les cellules cancéreuses, aussi bien que les mécanismes fondamentaux qui gèrent les réponses immunitaires, dont celles conduisant au rejet de greffes et à des maladies auto-immunitaires. En santé environnementale, les épidémiologistes et toxicologistes étudient la réaction de l'individu et des populations aux agresseurs environnementaux, qu'ils soient chimiques ou physiques, avec leurs conséquences néfastes comme les cancers et les problèmes cardio-vasculaires, de reproduction ou d'immunodéficience. Enfin, le thème pharmacochimie moléculaire englobe des activités de recherche sur les fonctions biologiques de peptides d'importance dans le fonctionnement des systèmes nerveux, endocrinien et cardio-vasculaire, le métabolisme des médicaments dans le contexte du dopage sportif et l'étude de produits naturels et dérivés pour combattre le cancer et des maladies infectieuses.

Le centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine regroupe déjà des chercheurs chevronnés et productifs et il est remarquable de noter que le tiers des effectifs professoraux a été recruté au cours des quatre dernières années. En bâtissant sur ces assises et ce potentiel solides, il est réaliste de prévoir que le Centre s'imposera comme une référence incontournable dans le domaine de la recherche biomédicale axée sur des problèmes de santé humaine. Les retombées des activités scientifiques pour la santé publique, la formation, les services à la collectivité et le transfert technologique seront à la mesure de ce développement.

Activités scientifiques

Cibles :

- Les maladies infectieuses
- Les maladies allergiques
- Les maladies auto-immunitaires
- Le rejet d'organes
- Le cancer
- Plusieurs affections des systèmes nerveux, pulmonaire, cardio-vasculaire

Orientations :

- Compréhension du développement de pathologies humaines et des moyens de les combattre
- Promotion de la santé humaine

Thématiques :

- Infections et immunité
 - > Interactions hôte-pathogène
 - > Fonctions et régulation des effecteurs de l'immunité
- Santé environnementale
 - > Épidémiologie environnementale
 - > Toxicologie environnementale
- Pharmacochimie moléculaire
 - > Signalisation peptidique et systèmes physiologiques
 - > Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage
 - > Produits naturels et dérivés

Thème « Infections et immunité »

Introduction

Ce thème de recherche est à l'origine de la création de l'Institut Armand-Frappier, il y a plus de 60 ans, avec comme cible initiale la tuberculose et certains cancers, puis la poliomyélite et la grippe. Son développement a conduit, en particulier, à la création de ce qui est maintenant BioChem Vaccins Inc., une filiale de BioChem Pharma Inc., compagnie pharmaceutique d'abord incubée à l'Institut Armand-Frappier en 1986-1989, avant de devenir un fleuron de l'industrie biotechnologique québécoise et canadienne. L'analyse de la résistance aux maladies d'origine infectieuse ou tumorale est inscrite depuis longtemps dans la programmation de recherche de l'Institut Armand-Frappier.

Malgré les nombreux succès de la médecine dans la lutte aux microbes et le grand arsenal de médicaments dont disposent les cliniciens, les maladies infectieuses demeurent la première cause de mortalité à travers le monde. En effet, l'efficacité des traitements classiques pour ces maladies est de plus en plus souvent limitée par des phénomènes de sélection naturelle qui conduisent à l'émergence de souches infectieuses ou de tumeurs ayant acquis une résistance multiple aux médicaments antiviraux, aux antibiotiques ou aux agents antinéoplasiques. La résurgence de micro-organismes que l'on croyait maîtrisés, tels ceux de la tuberculose et de la rougeole, et l'émergence de « nouveaux microbes » tels le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus Ebola et le virus *Sin Nombre*, constituent des obstacles majeurs dans la lutte aux maladies infectieuses. De plus,

l'apparition de la résistance aux antibiotiques traditionnels constitue un problème majeur de santé publique. Enfin, la résistance multiple aux agents chimiothérapeutiques que manifestent un grand nombre de tumeurs préoccupe sérieusement les oncologues.

Chercheurs et cliniciens s'entendent pour dire que le développement d'alternatives prophylactiques et thérapeutiques s'impose, ce qui inclut bien sûr des vaccins de nouvelle génération, c'est-à-dire issus de la biotechnologie moderne, comme par exemple le vaccin contre l'hépatite B. Or, cette démarche requiert une compréhension précise des interactions hôte-pathogène et des mécanismes par lesquels le système immunitaire reconnaît et détruit les agents infectieux ou les cellules tumorales. Nous devons comprendre les mécanismes d'activation des voies biochimiques de signalisation intracellulaire et de la régulation des différents effecteurs de l'immunité. Il est en outre primordial de comprendre comment les agents infectieux et les tumeurs sont capables de manipuler la réponse immunitaire ou encore d'y échapper. Enfin, l'analyse en profondeur des propriétés des virus et autres agents infectieux constitue une voie prometteuse qui devrait permettre d'imaginer de nouveaux moyens d'intervention.

L'équipe d'immunologistes de l'ancien CRI s'est enrichie de cinq professeurs-chercheurs depuis le début de l'année 1993. De plus, trois des cinq chercheurs issus de l'ancien CRV traitent, entre autres, d'immunité antivirale. Enfin, parmi les chercheurs de l'ancien INRS-Santé, on compte quatre immunologistes qui viennent consolider l'équipe en place. Grâce aux embauches et au rattachement à l'INRS et malgré quelques départs à la retraite et des changements d'affiliation, l'équipe d'immunologistes aura ainsi plus que doublé ses effectifs par rapport à ce qu'elle était il y a six ans.

Des 25 professeurs qui sont présentement affiliés à notre Centre, un très grand nombre s'intéresse à l'induction et à la régulation de la réponse immunitaire dans diverses situations pathologiques constituant autant de sérieux problèmes de santé publique. Cette nouvelle dynamique accroîtra certainement les échanges et les collaborations entre les scientifiques de l'INRS-Institut Armand-Frappier et, en conséquence, favorisera l'atteinte plus rapide des buts que nous poursuivons.

Les objectifs de recherche de plusieurs chercheurs du Centre concernent l'étude de la résistance naturelle aux micro-organismes pathogènes et l'analyse moléculaire de l'activation des effecteurs de l'immunité dans la résistance aux cancers et aux infections. Ces orientations de recherche s'inscrivent donc parfaitement dans la continuité des réalisations qui ont fait de l'Institut Armand-Frappier une institution de

réputation internationale, notamment dans le secteur de la recherche en immunologie et dans le développement de vaccins viraux et bactériens.

Du fait de son implication à titre de laboratoire de référence pour les épreuves de compatibilité tissulaire entre donneurs et patients en attente d'une greffe d'organe, l'Institut Armand-Frappier joue également depuis longtemps un rôle majeur dans le domaine de la transplantation d'organes. Le problème en transplantation d'organes est à l'inverse de ceux liés aux cancers et aux infections. C'est en effet la neutralisation plutôt que l'activation du système immunitaire que vise le traitement des patients greffés. Nous sommes encore loin d'avoir identifié toutes les cellules immunitaires qui participent au rejet aigu et chronique des organes provenant d'individus non apparentés. De nombreux immunosuppresseurs ont été développés mais aucun n'est capable de contrôler tous les types de rejet. Les maladies auto-immunitaires comme la sclérose en plaques sont également des pathologies qui se caractérisent par des activations indésirables des effecteurs de l'immunité, un phénomène dont la compréhension fera appel à la définition même des paramètres dictant la distinction entre le soi et le non-soi, un des défis les plus importants de l'immunologie moderne. Enfin, plusieurs types de virus attaquent sélectivement l'un ou l'autre de ces effecteurs et les rendent inopérants, une symbiose ayant des conséquences pathologiques immenses.

Bref, l'analyse moléculaire de l'activation des effecteurs de l'immunité et de la régulation de leurs propriétés fonctionnelles, de même que la définition des paramètres cellulaires et moléculaires des interactions hôte-pathogène, constituent un vaste domaine de recherche dont les retombées sont incommensurables pour la santé humaine.

Les activités de recherche que nous poursuivrons dans les prochaines années ont pour but de définir les mécanismes moléculaires de la résistance naturelle et acquise dans le contexte de diverses infections, du contrôle du développement des tumeurs et du rejet des greffes non apparentées et de caractériser certains paramètres cellulaires et moléculaires des interactions entre divers pathogènes et leurs hôtes. Bien que ces activités soient souvent interreliées, elles sont ici décrites en deux sous-thèmes qui correspondent à une emphase de recherche ciblant plus directement soit le pathogène, soit l'immunité elle-même.

➤ **Interactions hôte-pathogène**

Au cours de l'évolution, l'Homme a constamment été mis en contact avec divers micro-organismes qui se sont adaptés pour l'utiliser comme véhicule de leur propre survie. Cette cohabitation peut dans certains cas être mutuellement profitable et représenter une symbiose de bon aloi. Malheureusement, l'invasion de notre corps par ces micro-organismes peut aussi provoquer divers effets dommageables et donc le développement de maladies aiguës ou chroniques

(pathogénèse), certaines étant le symptôme d'un dérèglement du système immunitaire.

La pathogénèse microbienne peut être définie comme étant l'étude de la progression *in vivo* d'une infection qui se traduit généralement par le développement d'une maladie, ou qui peut même entraîner la mort, lorsque l'équilibre entre les propriétés du pathogène et la réponse de l'hôte est rompu. Le facteur déterminant le plus important de cet équilibre est la rapidité avec laquelle l'organisme élaborera une réponse immunitaire à la fois systémique et mucosale contre le pathogène, avant que celui-ci ne puisse occasionner des dommages ou persister dans l'organisme, à l'abri de ce système immunitaire.

Dans la relation hôte-pathogène, des éléments propres à chacune des parties sont susceptibles d'influencer la nature de la pathologie. Par exemple, le tropisme cellulaire déterminera si un micro-organisme est susceptible d'induire une immunopathologie, une neuropathologie, des troubles respiratoires ou hépatiques, etc. Des facteurs génétiques jouent également un rôle dans la susceptibilité individuelle à l'intérieur de la spécificité de l'hôte. Les résultats de séquençage du génome humain, bien que partiels, appuient fortement cette hypothèse. D'autre part, la nature du génome viral, sa structure moléculaire, le potentiel d'induire une infection persistante (VIH, Herpes simplex), ou aiguë (influenza, rage), la stratégie de réplication, les propriétés de virulence de l'agent infectieux jouent un rôle déterminant dans la pathogénèse. La compréhension de tous ces mécanismes est nécessaire à l'élaboration de stratégies efficaces de contrôle des maladies infectieuses car elle permet d'identifier des brèches potentielles que l'on pourra exploiter par des approches prophylactiques (prévention) et thérapeutiques (curatives) appropriées.

Plusieurs chercheurs du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine orientent leurs travaux vers la caractérisation cellulaire et moléculaire des interactions entre pathogènes et l'organisme-hôte, en ciblant des pathogènes d'intérêt majeur pour la santé publique. Il s'agit de virus et parasites intracellulaires. Ces travaux ont déjà reçu une reconnaissance internationale pour leur qualité et leur pertinence et nous jugeons essentiel de poursuivre dans la même voie, tout en planifiant un développement approprié.

Virus. Les virus, un parasite obligé de l'hôte, sont étudiés dans le contexte de diverses maladies d'importance connue ou suspectée.

Un de nos programmes de recherche vise le VIH et le syndrome d'immunodéficience (SIDA) associé à l'infection par ce virus. On estime qu'à ce jour plus de 33 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit que ce nombre pourrait, en seulement quelques années, augmenter à plus de 50 millions. Face à cette

épidémie, la mise au point d'un vaccin capable d'enrayer la propagation de la maladie est impérative, en appui aux drogues antivirales qui sont malheureusement contournées par des souches virales résistantes.

Nous poursuivons des travaux menant à la mise au point de vaccins de nouvelle génération, c'est-à-dire qui sont issus des biotechnologies modernes. Ces études ciblent le VIH, mais aussi le virus respiratoire syncytial (VRS), responsable de graves pneumonies chez les enfants et qui constitue une priorité dans les efforts de contrôle proposés par l'OMS. Ces travaux impliquent, entre autres, la caractérisation d'épitopes responsables de l'induction de l'immunité acquise de type humoral (anticorps) et cellulaire (lymphocytes) et la caractérisation des différentes composantes immunitaires responsables de la protection, dont l'immunité mucoale (muqueuses génitales et intestinales dans le cas du VIH et respiratoires dans le cas du VRS) et la mort cellulaire programmée, ou apoptose, des lymphocytes. Un vaccin sous-unitaire anti-VIH de type « immunosome » a été développé et est présentement à l'étude en phase pré-clinique. De même, un vaccin recombinant contre le VRS a franchi les premières étapes des essais cliniques.

Le cytomégalovirus, un agent infectieux ayant un impact majeur sur l'état de santé des receveurs de greffes d'organes ou de patients souffrant d'immunodéficience acquise, est caractérisé au niveau de la structure et de l'organisation fonctionnelle du génome viral, en vue de prévoir les mécanismes de persistance et transformation cellulaire. Nous caractérisons aussi l'implication de sous-populations de cellules NK (*Natural Killer*) dans la résistance génétique à l'infection par ce virus dans un modèle animal.

Enfin, nous poursuivons l'étude des interactions entre un virus respiratoire commun, le coronavirus responsable du tiers des rhumes chez l'être humain, et les systèmes immunitaire et nerveux, qui pourraient conduire à une pathologie neurologique telle la sclérose en plaques, la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes adultes dans les pays développés (elle affecte près d'une personne sur 500, donc environ 12 000 Québécois). Il s'agit d'une maladie auto-immunitaire inflammatoire qui pourrait être déclenchée par une infection virale, celle-ci pouvant dérégler la tolérance immunitaire du soi. Nous avons déjà démontré que ce virus peut d'une part se loger au cerveau et d'autre part activer des lymphocytes autoréactifs chez des patients atteints, ce qui pourrait expliquer la destruction immunitaire incontrôlée de la gaine de myéline qui enrobe normalement les fibres nerveuses. La définition des paramètres moléculaires et cellulaires de l'induction de maladies auto-immunitaires par un virus nous permettra de mieux connaître cet aspect encore trop mal compris du système immunitaire. Par ailleurs, un modèle animal nous permettra de caractériser les mécanismes de l'immunité antivirale protectrice et les possibles conséquences immunopathologiques de cette activation du système immunitaire.

Parasites intracellulaires. Nous poursuivons l'étude des mécanismes de défense naturelle contre les maladies infectieuses causées par des parasites intracellulaires, notamment les mycobactéries. La tuberculose, une maladie qui a constitué une priorité historique de recherche à l'Institut Armand-Frappier, est toujours ciblée dans nos activités de recherche. Deux grandes familles de molécules qui sont exprimées par les cellules hôtes, macrophages et cellules dendritiques, sont étudiées en particulier. Les gènes appartenant à la famille Nramp codent pour des protéines facilitant le transport transmembranaire d'ions métalliques tels que le fer, et sont étudiées pour caractériser leur rôle direct dans le contrôle de la répllication intracellulaire des pathogènes. Les gènes apparentés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), dénommés CD1, seront étudiés pour déterminer l'efficacité de leur activité de présentation des antigènes bactériens d'origine lipidique. De plus, la manipulation dirigée du génome mycobactérien sera utilisée dans une approche complémentaire, pour générer de nouveaux outils microbiens utiles pour parvenir à une meilleure compréhension des interactions cellulaires et moléculaires entre hôtes et pathogènes.

Par ailleurs, la transduction de signaux impliqués dans la modulation des fonctions macrophagiques par des molécules d'origine microbienne, dont le lipopolysaccharide responsable du choc endotoxique et le lipophosphoglycan associé à la leishmaniose (une maladie très répandue dans les pays sous-développés) seront étudiés. Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la phagocytose, ainsi que les bases moléculaires de la virulence chez le parasite intracellulaire eucaryotique *Leishmania donovani* constitueront deux autres volets importants de cette recherche. Au cours des prochaines années, il sera important d'inclure l'étude des interactions entre le macrophage et d'autres pathogènes intracellulaires.

Ces travaux ciblant des parasites intracellulaires des macrophages nous permettront à la fois de mieux comprendre les mécanismes fonctionnels de cette cellule clé du système immunitaire, et de définir des mécanismes pathogéniques de parasites extrêmement importants en santé publique, ce qui pourrait faciliter la mise au point de méthodes novatrices de contrôle.

➤ **Fonctions et régulation des effecteurs de l'immunité**

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble de cellules dont la fonction est essentiellement de réagir aux agresseurs. C'est le propre de ce système que d'assurer l'intégrité du soi. Les agents pathogènes, les tumeurs, les polluants de l'environnement sont autant de facteurs qui le sollicitent. La réponse immunitaire fait rarement appel à un seul des composants du système. L'interaction entre plusieurs effecteurs de l'immunité sera la plupart du temps nécessaire pour contrer l'agresseur. De façon générale, la réponse engendrée exige d'abord la reconnaissance de l'agresseur comme un élément étranger à l'hôte (le non-soi), la

prolifération et la différenciation des effecteurs qui participeront à son élimination et la contribution de médiateurs solubles qui orchestreront la collaboration entre les cellules impliquées. La connaissance des propriétés et du fonctionnement de chacun de ces éléments est requise pour que nous puissions concevoir plus efficacement de nouveaux moyens d'intervention destinés à accroître la résistance de l'hôte.

La régulation et la caractérisation fonctionnelle des effecteurs de l'immunité est partie intégrante des programmes de recherche de plusieurs des chercheurs du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine. Nous comptons dans notre groupe des spécialistes des phagocytes (macrophages et granulocytes), des cellules dites "Natural Killer" (NK), des neutrophiles et des lymphocytes T et B. Ces chercheurs s'intéressent notamment à la caractérisation des molécules exprimées à la surface de ces cellules et à leur rôle dans l'activation cellulaire. Ils se préoccupent également des voies biochimiques empruntées pour que l'alerte déclenchée via un récepteur de surface cellulaire se traduise par une action concrète de la cellule qui peut être par exemple l'acquisition ou le renforcement d'une propriété particulière telle l'activité cytotoxique ou la capacité de produire des anticorps ou enfin de sécréter un médiateur soluble défini sous le terme générique de « cytokine ».

La biologie des effecteurs de l'immunité est complexe. Des centaines de récepteurs leucocytaires différents ont été répertoriés jusqu'à maintenant. Leur distribution peut être hautement sélective, c'est-à-dire restreinte à une seule population cellulaire, ou encore commune à plusieurs sinon à tous les types de leucocytes. L'activation de ces récepteurs exige leur interaction avec des « ligands » exprimés soit sur d'autres cellules ou des micro-organismes ou encore sur des molécules du milieu. On connaît plusieurs récepteurs qui réagissent avec plusieurs ligands. Un des défis majeurs auxquels sont confrontés les immunologistes est de comprendre la spécificité des interactions récepteurs-ligands et le contexte qui prévaut au déclenchement d'une réaction immunitaire. L'affinité d'un récepteur pour un ligand, sa densité d'expression à la surface de la cellule et la disponibilité de co-récepteurs dans son environnement immédiat sont autant d'éléments qui modulent la réaction amorcée lors de son interaction avec un ligand. Connaître les conditions d'activation qui s'appliquent pour chaque récepteur est un défi de taille qui requiert la contribution d'une multitude d'équipes. Plusieurs de nos chercheurs y participent. Élucider ensuite la façon dont l'information reçue est traduite en une action particulière de la cellule fait aussi partie de leurs préoccupations. Il s'agit là d'un domaine de recherche en pleine effervescence. La compréhension des événements qui ont cours dans la transduction des signaux d'activation chez les effecteurs de l'immunité et l'identification des molécules qui y participent constituent des objectifs majeurs pour les chercheurs du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier -

Santé humaine. Les programmes de recherche intégrés dans ce thème sont les suivants:

Activation et transduction des signaux dans les lymphocytes T et B, les cellules NK et les macrophages. La reconnaissance d'un antigène est l'étape initiale qui prévaut dans la réponse des lymphocytes T et B. Selon l'état d'activation ou de maturation de la cellule, cette reconnaissance mène à différentes réponses telles la prolifération, l'acquisition de propriétés fonctionnelles (activité lytique ou sécrétrice), l'inactivation fonctionnelle (anergie) ou la mort cellulaire programmée, aussi appelée apoptose. Dans le cas des lymphocytes T, quelques secondes à peine après l'engagement du récepteur pour l'antigène (TcR), des cascades d'événements intracellulaires sont mises en route. La phosphorylation de protéines membranaires et cytoplasmiques, les tyrosines kinases, est l'un des événements les plus précoces qui a lieu après stimulation de la cellule via le TcR. Il s'agit toutefois d'un phénomène transitoire dont la régulation dépend d'un autre groupe de protéines, les phosphatases. CD45 est l'une des phosphatases qui joue un rôle prépondérant dans ce processus. Des chercheurs du Centre ont démontré que CD45 intervient à différents niveaux au cours de la transduction des signaux d'activation dans les lymphocytes T. Leur objectif est maintenant de définir si l'activité enzymatique de CD45 et/ou les interactions protéine-protéine auxquelles participe cette molécule sont nécessaires pour obtenir une réponse optimale de la cellule. Le système unique qu'ils ont développé leur permettra d'identifier les régions de la molécule impliquées dans de telles interactions. Parallèlement, ils se proposent d'identifier et de caractériser fonctionnellement les protéines qui interagissent avec le domaine cytoplasmique de CD45. Le rôle joué par CD45 dans la modulation de l'activité de co-récepteurs présents sur les lymphocytes T et B est également à l'étude.

L'apprentissage des fonctions des lymphocytes T se fait dans le thymus, au contact de cellules qui forment la trame (ou "stroma") de ce tissu. Une équipe du Centre étudie les interactions lympho-stromales au niveau du thymus, tant en ce qui a trait aux molécules impliquées dans les échanges de signaux intercellulaires, qu'en ce qui touche les modifications cellulaires résultant de ces interactions. On cherche particulièrement à identifier les intervenants de la médulla thymique qui régissent la maturation sélective et la sortie des thymocytes.

Les cellules NK sont des leucocytes impliqués dans la résistance contre le cancer et les maladies infectieuses ainsi que dans le rejet des greffes de moelle osseuse. L'activité cytotoxique de ces cellules est contrôlée par deux types de récepteurs transmembranaires à activité antagoniste. Normalement, les cellules autologues sont protégées contre la lyse par les cellules NK grâce à l'interaction de leurs molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I avec des récepteurs d'inhibition exprimés par les cellules NK. Ainsi, alors que les

lymphocytes T cytotoxiques sont activés par la reconnaissance du non-soi, l'activité cytotoxique des cellules NK est au contraire tenue en échec par la reconnaissance d'antigènes du soi. La réduction de l'expression des antigènes du CMH ou leur modification, par exemple lors d'infections virales ou de la croissance d'une tumeur, supprimerait l'interaction des récepteurs d'inhibition avec leurs ligands naturels et rendrait les cellules affectées sensibles à l'activité NK.

Une nouvelle famille de récepteurs appelés Ly49 a été identifiée sur les cellules NK. Certaines de ces molécules sont des récepteurs d'inhibition qui interagissent précisément avec les molécules CMH de classe I, d'autres ont plutôt des propriétés activatrices mais l'activité fonctionnelle de la plupart d'entre elles est encore inconnue, faute de réactifs appropriés pour les étudier. De tels réactifs ne sont pas faciles à produire étant donné la grande homologie qui existe entre les molécules Ly49. Toutefois, chacune possède des séquences qui lui sont propres. Cette propriété sert de base à nos chercheurs qui ont notamment comme objectif de générer une banque complète d'anticorps monoclonaux (AcMo) contre les récepteurs Ly49. En mimant en quelque sorte l'action du ligand, les AcMo permettent d'étudier le rôle des différents récepteurs dans la biologie des cellules qui les expriment. On connaît encore peu de choses concernant le répertoire des cellules NK. Les AcMo anti-récepteurs sont de précieux outils pour étudier les propriétés fonctionnelles de ces molécules et pour explorer les voies métaboliques empruntées par les signaux résultant des interactions récepteurs-ligands. La contribution respective des domaines extracellulaire, transmembranaire et cytoplasmique des récepteurs Ly49 dans la réponse des cellules NK est à l'étude. L'identification des molécules cytoplasmiques qui interagissent avec les récepteurs des cellules NK fait aussi partie des objectifs.

Le macrophage est sans doute la cellule la plus essentielle dans la génération d'une réponse immunitaire. La compréhension de ses mécanismes d'activation est loin d'être entièrement élucidée. Une équipe du Centre concentre ses efforts dans la détermination du rôle d'une famille de protéines appelée protéine kinase C (PKC) dans la signalisation intracellulaire et la régulation de l'expression génique dans le macrophage. Les modèles qui servent de mise en contexte font appel à des parasites intracellulaires. Ils ont été décrits à la section précédente (Interactions hôte-pathogène).

Rejet de greffe. La reconnaissance d'antigènes du CMH hétérologues par les lymphocytes T, phénomène appelé alloréactivité, est essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire responsable du rejet de greffes lors de transplantations. L'alloréactivité indirecte correspond à la voie classique de présentation d'antigène. La molécule du CMH allogénique est dégradée et les peptides de cette molécule sont présentés aux lymphocytes T du receveur dans un contexte autologue (restriction au soi). L'alloréactivité directe, quant à elle, correspond à la

reconnaissance directe de la molécule du CMH allogénique par les lymphocytes T du receveur. De nombreuses études ont démontré l'importance de l'alloréactivité directe dans le processus de rejet aigu. Cependant, l'étude du rôle de la voie d'alloréactivité indirecte dans le processus de rejet a été longtemps négligée. Des travaux récents suggèrent que cette dernière serait tout aussi importante, en particulier au niveau du rejet chronique sur lequel les immunosuppresseurs utilisés cliniquement ont peu d'effet.

Un de nos programmes de recherche vise à déterminer *in vivo* les mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte et leurs contributions dans le rejet de greffes aigu et chronique. Un modèle d'étude de l'alloréactivité a été établi via la caractérisation d'un clone de lymphocyte T ayant une double spécificité. D'un point de vue moléculaire, la réactivité de ce clone correspond à des réactions d'alloréactivité directe et indirecte. L'équipe concernée par cette étude utilise un système de souris transgéniques pour analyser les mécanismes d'alloréactivité directe et indirecte due à une même cellule T. Des croisements entre les différentes lignées de souris utilisées permettront d'étudier le rôle de chaque mécanisme, de façon individuelle ou combinée. L'effet de peptides antagonistes de l'alloréactivité directe ou indirecte sur le rejet de greffes sera également exploré. Ces études seront effectuées autant dans un contexte d'analyse de la réponse de rejet aigu que celle de rejet chronique, qui demeure encore aujourd'hui un des principaux problèmes reliés à la transplantation d'organes.

Immunité et cancer. L'immunité antitumorale est un domaine d'étude qui interpelle tous les immunologistes. Si tous s'en préoccupent, plusieurs de nos chercheurs en ont fait carrément leur sphère d'activité. Un des programmes de ce thème vise à élucider les mécanismes sous-jacents au développement de lymphomes thymiques induits par irradiation et les modes de prévention de tels lymphomes. Nos chercheurs ont démontré que les cellules dendritiques du thymus pouvaient entraver le développement de lymphomes. Ils s'intéressent maintenant aux mécanismes responsables de cette abrogation.

Les molécules d'adhésion font partie des récepteurs de surface qui contrôlent les interactions entre les cellules. Un des programmes en cours dans notre Centre a pour but de déterminer le rôle des molécules d'adhésion dans la dissémination des métastases. Les chercheurs concernés posent l'hypothèse que les molécules d'adhésion sont utilisées par les cellules transformées lors des processus d'invasion tumorale. Un modèle de souris à gène inactivé est utilisé pour étudier le rôle des molécules d'adhésion dans le processus de migration cellulaire et dans le développement des lymphomes malins.

L'invasion tumorale est un processus séquentiel qui débute par le détachement de cellules tumorales de la tumeur primaire et leur intravasation suite à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la tumeur (angiogénèse). Une fois

dans la circulation, ces cellules tumorales migrent à travers les parois vasculaires (extravasation) et s'établissent au niveau d'organes périphériques pour former des tumeurs secondaires. La production de métalloprotéinases (MMP) et l'expression des molécules d'adhésion par les cellules tumorales et leur environnement jouent un rôle clé dans les processus d'intravasation et d'extravasation des cellules tumorales. Des études récentes ont démontré que les molécules d'adhésion, notamment de la famille des intégrines, étaient impliquées dans la régulation de l'expression des MMP. Nos chercheurs étudient la régulation de la production des MMP par les cellules cancéreuses via les signaux intracellulaires générés par les molécules d'adhésion exprimées à la surface de celles-ci.

Étant donné le rôle crucial des molécules d'adhésion dans les processus inflammatoires et métastatiques, l'équipe qui s'intéresse à ces récepteurs cellulaires étudie aussi la possibilité de développer de nouvelles approches thérapeutiques basées sur l'inhibition des contacts intercellulaires qui font appel aux molécules d'adhésion. Parmi les approches étudiées figure l'inhibition des contacts intercellulaires via la dégradation enzymatique des molécules d'adhésion exprimées à la surface des leucocytes et de leurs récepteurs à la surface des cellules endothéliales.

Toujours au plan des thérapies anticancéreuses, une autre équipe s'intéresse au mécanisme d'action des immunotoxines dans les cancers hématologiques. Une toxine d'origine végétale, le ricin, conjuguée à un anticorps monoclonal spécifique des lymphocytes B (CD19) est utilisée comme modèle pour évaluer l'influence d'une immunotoxine sur la signalisation dans les cellules B leucémiques. La relation entre les signaux biochimiques induits par cette immunotoxine et ses effets cytotoxiques est également explorée.

Immunomodulation. Les effecteurs de l'immunité sont constamment exposés à l'action de facteurs endogènes ou exogènes qui influencent leur comportement. Selon le site anatomique où se trouvent les leucocytes, l'éventail d'agents immunomodulateurs auxquels ils sont confrontés varie énormément. Certains de nos chercheurs s'intéressent précisément à cette question. Un des projets en cours porte sur la caractérisation des propriétés immunomodulatrices de bactéries lactiques et de leurs sous-produits et l'étude de leurs mécanismes d'action. Une autre équipe est plutôt concernée par les interactions entre les neuro-récepteurs et les effecteurs de l'immunité. Sont notamment à l'étude le rôle de neurotransmetteurs monoaminergiques dans la modulation de l'activation des lymphocytes T et B de même que l'évaluation des perturbations neuroimmunologiques dans les accidents vasculaires cérébraux, un problème de santé publique qui préoccupe la population au plus haut point.

Outre les programmes que nous venons de décrire, des recherches exposées dans la section « Interactions hôte-pathogène » et dans la section « Toxicologie

environnementale » comportent des aspects qui concernent les fonctions et l'activation des effecteurs de l'immunité. C'est là un exemple concret que les intérêts de recherche des membres ne sont pas cloisonnés dans un thème unique.

Thème « Santé environnementale »

Introduction

La santé environnementale humaine a reçu en 1995 une reconnaissance institutionnelle suite aux efforts de repositionnement scientifique des membres de l'ancien INRS-Santé. Nous comptons profiter du nouveau contexte institutionnel pour faciliter la collaboration des intervenants issus de l'ancien Institut Armand-Frappier.

Domaine d'étude en santé publique, la santé environnementale tente d'établir des liens entre l'état de santé des populations et leur exposition aux agents chimiques (xénobiotiques) et physiques présents dans l'environnement. La recherche dans ce domaine vise à déterminer et mieux comprendre les liens entre l'exposition aux agents physiques ou chimiques et la manifestation d'une pathologie (toxicité) chez l'humain. Cet axe de recherche s'inscrit tout naturellement dans la mission scientifique du centre de recherche INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine.

La recherche visant à déterminer le potentiel toxique des xénobiotiques ou agents physiques chez l'humain, dans des conditions déterminées, s'articule autour de deux champs d'activité : l'épidémiologie environnementale et la toxicologie environnementale. Les études épidémiologiques s'appuient sur des cohortes de personnes exposées aux agents à l'étude, alors que la toxicologie repose sur une démarche expérimentale en laboratoire faisant appel à des modèles expérimentaux qui sont soit des organismes substitués pour l'humain, tels les rongeurs, soit des systèmes cellulaires *in vitro*. Les deux approches, qui comportent chacune de par leur nature des points forts et des limites évidentes, sont complémentaires. Nous sommes présentement privilégiés de pouvoir réunir des chercheurs oeuvrant dans l'une ou l'autre de ces disciplines.

Les problématiques de recherche qui seront étudiées dans les prochaines années tiendront compte des expertises des professeurs-chercheurs en place. De plus, un arrimage des problèmes de santé et des situations données d'une contamination environnementale sera favorisé de sorte que des problématiques particulières pourront être étudiées de façon commune par les chercheurs utilisant l'approche épidémiologique et la démarche expérimentale en laboratoire. Déjà, des points de rencontre se manifestent puisque, entre autres, le cancer du sein et les maladies cardio-vasculaires sont étudiés par les deux groupes. Bien que les deux disciplines soient complémentaires dans la résolution globale d'un problème, elles empruntent des voies qui sont nettement différentes au niveau de la réalisation d'une

programmation de recherche. Par conséquent, les deux volets sont ci-après présentés séparément.

➤ **Épidémiologie environnementale**

L'épidémiologie a pour objectif, entre autres, l'identification des causes d'une maladie par l'étude de la distribution de cette maladie dans la communauté et des caractéristiques des personnes atteintes. L'épidémiologie environnementale est la branche de cette discipline qui s'adresse tout particulièrement aux effets nocifs d'agents agresseurs physiques ou chimiques sur l'Homme, que l'exposition soit en milieu de travail, dans l'environnement général, dans les produits de consommation, ou ailleurs. La population et les gouvernements sont fortement préoccupés par les effets possibles des agresseurs environnementaux sur la santé des personnes exposées. L'épidémiologie environnementale cadre donc bien avec la mission de santé publique de l'INRS-Institut Armand-Frappier et avec les préoccupations de la population et des gouvernements.

En dépit de son importance, le domaine de l'épidémiologie environnementale est sous-développé au sein des universités québécoises. L'institution qui investira dans l'épidémiologie environnementale sera perçue comme chef de file d'un domaine hautement visible et important. La présence d'une équipe en épidémiologie à l'INRS-Institut Armand-Frappier est importante, et ceci pour plusieurs raisons: a) cette présence est importante pour satisfaire la mission de santé publique de l'Institut; b) la recherche épidémiologique est souvent très visible et attire l'attention de la population et des instances décisionnelles sur l'Institut; c) la recherche épidémiologique est favorisée par la population, par les instances décisionnelles et par les organismes de financement; d) la présence d'un groupe d'épidémiologistes offre aux autres chercheurs de l'Institut la possibilité d'une collaboration unique; e) le groupe d'épidémiologistes oeuvrant présentement dans notre établissement est reconnu et respecté, une situation de fait dont profite toute la communauté scientifique.

Présentement, il y a trois épidémiologistes à l'INRS-Institut Armand-Frappier (dont une jeune professeure engagée en mars 2000), qui supportent une équipe d'une douzaine de personnes. Le groupe jouit d'une réputation internationale dans le domaine de l'épidémiologie environnementale. Nous avons développé des méthodes de recherche originales et nous sommes sollicités pour des consultations et des comités d'experts tant au niveau international que national. Les principaux programmes de recherche que nous poursuivons au cours des prochaines années sont les suivants:

Facteurs de risque pour le cancer. Nous avons effectué, à Montréal, une large enquête cas témoins dont l'objectif principal était de décrire les associations entre un grand nombre d'expositions professionnelles, d'une part, et divers types de

cancer, d'autre part, afin de déterminer si certaines de ces expositions étaient cancérigènes. Le parachèvement de l'analyse statistique de cette étude constitue une de nos priorités de recherche. Nous avons entrepris une deuxième étude cas témoin focalisant cette fois-ci uniquement sur le cancer pulmonaire. Cette étude comporte un nombre accru de sujets et permettra donc une évaluation beaucoup plus puissante des facteurs de risque professionnels pour le cancer pulmonaire et permettra, en outre, l'évaluation de l'interaction entre l'usage du tabac et les cancérigènes professionnels. Nous nous proposons de greffer sur ce projet, un autre, dont l'objectif sera d'évaluer le rôle de certains marqueurs génétiques de susceptibilité aux cancérigènes pulmonaires et d'examiner la relation entre les cancérigènes et le dommage génétique mesurable dans le tissu tumoral. En collaboration avec des collègues en biologie moléculaire du cancer, nous chercherons à mieux préciser le processus : susceptibilité + exposition = dommage génétique.

Il existe un intérêt de plus en plus marqué pour évaluer le rôle possible de produits chimiques de l'environnement dans l'étiologie du cancer du sein. Nous avons adapté notre méthodologie d'enquête de cancérigènes professionnels et nous avons entrepris une étude cas témoins visant à évaluer les solvants et d'autres expositions professionnelles comme facteurs de risque possibles pour le cancer du sein. En plus de l'évaluation des produits chimiques comme facteurs de risque potentiels, nous nous proposons d'enquêter sur l'exposition aux champs électromagnétiques. Nous poursuivons aussi une étude qui vise à déterminer si de faibles expositions à l'amiante dans la population générale entraînent des risques accrus de mésothéliome (cancer de la plèvre).

Enfin, nous envisageons participer à d'autres études exposition-cancer : y compris une étude internationale visant à évaluer si les usagers de téléphones cellulaires courent des risques de cancer du cerveau, une étude visant à quantifier la relation entre l'exposition aux produits de combustion de diesel et le risque de cancer pulmonaire, une étude sur les causes environnementales du cancer pulmonaire en Europe de l'est, une évaluation des expositions professionnelles dans une étude américaine du cancer du sein et une étude de cohorte des travailleurs de l'industrie du textile en Australie.

Effet de la pollution de l'air en milieu urbain sur la mortalité. En parallèle avec nos recherches sur l'étiologie du cancer, nous avons entrepris des projets sur un autre thème qui attire beaucoup d'attention des responsables de la santé publique, notamment l'hypothèse que la pollution en milieu urbain, en particulier par les particules inhalées, induise des augmentations aiguës de risque de mortalité due aux maladies coronariennes et respiratoires. Nous effectuons une importante analyse de données montréalaises à ce sujet, et nous participerons à un effort international pour analyser des données américaines.

➤ **Toxicologie environnementale**

Le jeune groupe œuvrant en toxicologie environnementale est composé de chercheurs qui ont préparé ou ont été recrutés pour mettre en oeuvre le plan de relance de l'INRS-Santé. Ainsi, on retrouve au sein de ce groupe un noyau de quatre chercheurs recrutés en 1997 pour entreprendre des travaux de recherche sur les mécanismes d'action des contaminants de type « *endocrine disruptors* » perturbant les systèmes physiologiques. Leur expertise se situe en immunologie, en endocrinologie et en biologie cellulaire, et elle cible l'ensemble des systèmes physiologiques. Elle s'ajoute à celle des chercheurs œuvrant en cancérogenèse et sur la régulation du système cardio-vasculaire.

La recherche en toxicologie environnementale peut être conceptuellement divisée selon divers critères, soit selon les xénobiotiques, les mécanismes ou les approches méthodologiques, ou selon les pathologies. Au cours des prochaines années, nous avons ciblé les métaux et polluants organiques persistants comme agents chimiques de premier intérêt dans nos travaux. Des collaborations étroites avec des chercheurs de Santé Canada nous permettront également d'inclure les polluants et particules de l'air. Quant aux mécanismes d'action, nous avons déterminé comme étant prioritaires la signalisation cellulaire, la biologie des récepteurs, la biochimie et les tests de fonctions cellulaires, en plus du contrôle de l'expression génique. Ainsi, l'effet de xénobiotiques (insecticides, herbicides et métaux lourds) sur la viabilité et les fonctions des cellules du sang humain, des leucocytes murins, sur les voies de signalisation dans les lymphocytes T et sur les propriétés inflammatoires et l'induction de mort programmée dans les neutrophiles sera étudié, de même que les propriétés de nutriments dans la modulation des réponses immunitaires. De plus, les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides suite à l'exposition à des xénobiotiques soupçonnés d'agir comme de puissants modulateurs de la production, de la libération et/ou de l'action de ces peptides. Pour ce dernier aspect, nos cibles principales sont les métaux et les métalloïdes, aéroportés ou non, utilisés largement dans l'industrie des semi-conducteurs et des microprocesseurs.

Diverses pathologies seront touchées par ces études, dont notamment les maladies auto-immunitaires, le cancer, l'immunodéficience, l'immuno-stimulation et l'infertilité. Ces travaux mettront à profit des modèles animaux ainsi que la culture de cellules humaines et animales. À ce titre, il est important de souligner que le groupe bénéficie d'une excellente infrastructure récemment octroyée par la Fondation canadienne pour l'innovation et le Gouvernement du Québec, à savoir un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine.

Par ailleurs, l'expertise retrouvée au Laboratoire de contrôle du dopage sportif, soit l'analyse et le métabolisme des drogues et des médicaments, ainsi que le

métabolisme des androgènes et estrogènes, sera mise à profit, notamment dans des études liées au cancer du sein et à la ménopause. Nous développerons, en collaboration avec les chercheurs du Centre de Santé publique de Québec, l'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution du rapport 16α -/2-hydroxyestrone comme outil diagnostique du cancer du sein. En collaboration avec le Centre de recherche de l'hôpital St-François d'Assise (Université Laval), nous développerons une méthode de détection des métabolites urinaires chez les femmes ménopausées et soumises à l'hormonothérapie avec des phytoestrogènes du lin.

Finalement, il est à noter que certains chercheurs associés à ce volet sont aussi actifs dans des domaines autres que la santé environnementale et qu'ils pourront contribuer aux autres axes de recherche du centre, notamment dans le cadre du thème « microbiologie et immunité ».

Thème «Pharmacochimie moléculaire»

Introduction

Depuis de très nombreuses années, tant le précédent Institut Armand-Frappier que l'ancien INRS-Santé ont développé une infrastructure de recherches, d'analyses et de développement reliée à la pharmacochimie moléculaire. Les chercheurs oeuvrant dans ce secteur ont réussi à articuler des activités de recherche uniques qui ont conduit à une reconnaissance internationale des équipes et de leur institution d'attache. Situées à l'interface des recherches purement chimiques et biologiques, les travaux des membres du secteur profitent de la proximité et de la collaboration des collègues des secteurs voisins. Bien entendu, l'interaction est bidirectionnelle et un partenariat dynamique entre les chercheurs provenant de disciplines complémentaires est en voie d'être instauré à l'intérieur du nouvel INRS-Institut Armand-Frappier. Cette façon de faire est contemporaine puisqu'on assiste à l'heure actuelle, dans toutes les institutions universitaires, à une transformation majeure des approches de recherche, en abordant les problématiques sur une base thématique et non plus strictement disciplinaire. La composition présente du noyau de professeurs-chercheurs rattachés non exclusivement au thème « pharmacochimie moléculaire » fait en sorte que trois axes sont définis à l'intérieur du créneau.

➤ **Signalisation peptidique et systèmes physiologiques**

Les peptides constituent une classe de molécules biologiques possédant diverses fonctions. Ainsi, ils peuvent agir comme hormones, facteurs de croissance, agents de signalisation cellulaire, antibiotiques, neurotransmetteurs, neuromodulateurs, etc. Ce spectre d'activités, de même que la spécificité relative des peptides et leur puissance d'action en font des constituants biologiques dont l'établissement des rôles précis constitue un objectif majeur chez les scientifiques oeuvrant dans le

domaine biomédical. Ainsi, la compréhension de leur mode d'action à l'échelle moléculaire représente un élément essentiel à l'identification de sondes biologiques du fonctionnement et du développement des organismes, en plus de faciliter la mise au point de dérivés peptidiques ou peptidomimétiques potentiellement utiles comme outils pharmacologiques ou agents thérapeutiques.

L'axe d'étude des messagers peptidiques existe à l'INRS depuis plus d'une dizaine d'années. Soumis au fil des ans à des transformations importantes, résultant notamment des réflexions profondes quant au devenir du Centre INRS-Santé, le groupe associé à cette thématique a néanmoins conservé une vitesse de croisière le plaçant très favorablement à l'avant-plan des laboratoires québécois, canadiens et internationaux oeuvrant dans ce créneau ou dans des disciplines connexes.

Les travaux du groupe ciblent certaines familles de peptides caractérisées entre autres par le rôle unique qu'elles jouent au niveau des systèmes nerveux, endocrinien et cardio-vasculaire. Par exemple, une étude multidisciplinaire portant sur l'endothéline, un peptide mitogène possédant des propriétés vasoconstrictrices inégalées, constitue en ce moment un objectif majeur poursuivi par les membres associés à cet axe de recherche. De façon générale, nous souhaitons mieux définir les fonctions biologiques associées à certaines familles de peptides dans des états physiologiques normaux et dans des conditions de stress aigu ou chronique, telles les physiopathologies.

Les composés polypeptidiques étudiés servent aussi de peptides-modèles pour l'établissement de caractéristiques structurales et biologiques de base, estimées par diverses méthodes spectroscopiques, théoriques et pharmacologiques. Des dérivés synthétiques comportant des modifications chimiques sont alors assemblés puis évalués biologiquement afin d'explorer plus à fond certains paramètres structuraux des molécules. Cette approche permet d'établir les corrélations existant entre l'organisation spatiale des peptides et leurs propriétés biologiques. Parallèlement, l'identification des acides aminés et de façon plus précise des groupements chimiques de la molécule assurant la liaison du peptide à son récepteur cellulaire, lequel est responsable de la réponse biologique, oriente les travaux vers la conception de nouveaux dérivés dont l'arrangement structural respecte la topographie du récepteur protéique. Ces substances dites peptidomimétiques, puisqu'elles reproduisent les effets de peptides parfois complexes et ce, même si leur taille et leur nature sont généralement considérablement différentes de celles de la molécule-modèle, peuvent s'avérer des outils précieux pour caractériser des phénomènes physiologiques et pathologiques.

➤ **Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage**

Contrôle du dopage sportif : métabolisme des agents dopants. L'Organisation Mondiale de la Santé soulevait en 1993 les problèmes de santé publique causés par le dopage sportif. Les législations de plusieurs pays, conventions, organismes et fédérations sportives internationales ont développé des programmes impliquant notamment des contrôles menés auprès des athlètes. Des études récentes ont démontré que la clientèle des agents dopants et des anabolisants en particulier, est constituée non seulement d'athlètes désirant augmenter leur masse musculaire, leur capacité de récupération à l'entraînement et leur agressivité, mais en plus, d'individus impliqués dans des activités non compétitives, incluant des adolescents soucieux d'améliorer leur apparence physique.

Le laboratoire de contrôle du dopage de notre Centre possède une expertise unique au pays. Il est le seul laboratoire canadien accrédité par le Comité International Olympique et à ce titre, le seul pouvant effectuer les analyses d'échantillons recueillis dans le cadre de programmes nationaux et internationaux de contrôle du dopage sportif. Trois laboratoires sont accrédités en Amérique et mondialement, le réseau en compte vingt-cinq répartis principalement en Europe, mais également en Asie et en Australie. Il a été l'un des six premiers laboratoires mondiaux, établi dès 1974 en vue des Jeux olympiques de Montréal en 1976.

La qualité de l'apport du laboratoire en ce domaine est reconnue mondialement depuis plus de vingt ans. Près de 50 000 échantillons y ont été analysés incluant des événements sportifs majeurs tels des Jeux olympiques (Montréal et Lake Placid), championnats mondiaux, Jeux du Canada et du Commonwealth, Jeux Centraméricains tenus non seulement au pays mais également à l'étranger. Les fédérations internationales telles l'IAAF (Fédération internationale d'athlétisme amateur) et la FINA (Fédération internationale de natation amateur) utilisent exclusivement notre expertise pour la conduite des analyses effectuées auprès des athlètes américains et étrangers s'entraînant aux États-Unis principalement, ainsi qu'à Cuba, en Jamaïque et au Brésil.

Depuis 1984, le gouvernement canadien par le biais des divers organismes responsables tels Sport Canada, le *Sport Medicine Council* et le Centre canadien sur l'éthique dans le sport nous a confié la réalisation des tests effectués auprès des athlètes amateurs. Ce soutien financier a permis le développement d'un laboratoire unique dont l'expertise est reconnue tant du point de vue analytique et méthodologique qu'au plan de la recherche scientifique.

Nos travaux axés sur le métabolisme et l'excrétion urinaire des substances dopantes tels les agents anabolisants et stimulants, ont grandement contribué à la mise au point des méthodes permettant leur détection. Les études que nous réalisons portent d'une part, sur la connaissance par la caractérisation des

métabolites urinaires et l'évaluation des processus de conjugaison, des relations existant entre les voies métaboliques et la structure des agents anabolisants stéroïdiens. Les principales voies ciblées sont : les oxydoréductions, hydroxylations, sulfo- et glucuroconjugaisons.

Nous nous intéressons maintenant tout particulièrement au métabolisme des androgènes naturels tels la DHEA, l'androstènedione et l'androstènediol, précurseurs de la testostérone ainsi qu'à la dihydrotestostérone. Ces produits dont l'importation est illégale au Canada sont cependant disponibles commercialement aux Etats-Unis. La détermination de l'utilisation des stéroïdes naturels doit être démontrée par comparaison avec les normes établies auprès de populations (multi-ethniques) de référence ainsi que par comparaison des données individuelles (norme personnelle). À ce propos, notre implication dans des programmes internationaux nous permet d'accumuler des données auprès de populations de toutes nationalités. L'identification des métabolites urinaires et des variations observées après la prise des stéroïdes " naturels " nous permet également de développer les sondes diagnostiques. Nous avons observé que l'administration par voie orale de la DHEA et l'androstènedione conduit à la production de métabolites di- et tri-hydroxylés qui ne se retrouvent pas normalement dans les urines alors que l'excrétion d'autres métabolites serait supprimée. La comparaison des voies de conjugaison sulfate et glucuronide est également très informative.

L'étude des distributions statistiques des paramètres du profil stéroïdien recueillis auprès d'athlètes masculins nord-américains nous a permis de publier des intervalles de référence utilisés à des fins de comparaison des résultats individuels. De telles données doivent maintenant être décrites pour les athlètes féminines en tenant compte des facteurs tels l'âge, le cycle ovarien, la prise de contraceptifs oraux, etc. Des données préliminaires ont déjà fait l'objet de rapports spécialisés.

Les sondes proposées pour détecter l'administration des stéroïdes naturels sont des méthodes dites indirectes. Nous étudions d'autre part, la possibilité d'utiliser la spectrométrie de masse d'isotopes stables pour différencier par exemple la testostérone endogène de celle provenant d'une administration. Nous nous intéressons également à l'identification de nouveaux agents dopants et au métabolisme des autres médicaments tels les stimulants.

➤ ***Produits naturels et dérivés***

L'extraction de produits naturels et l'analyse de leurs voies métaboliques, de même que la synthèse de composés modifiés constituent d'excellentes approches pour la genèse de médicaments plus prometteurs. Par ailleurs, la conception et la synthèse d'inhibiteurs de protéases et de l'intégrase du VIH comme agents

thérapeutiques potentiels de l'infection par ce virus complètent les travaux identifiés précédemment dans la thématique « microbiologie et immunité » et constituent une des préoccupations de l'approche thérapeutique développée dans l'axe « pharmacochimie moléculaire ».

Les travaux suivants seront poursuivis au cours des prochaines années :

Agents antitumoraux de l'if canadien. La recherche sur de nouveaux agents antitumoraux constitue depuis longtemps un axe important de recherche et de développement dans notre institution. Par exemple, nous poursuivons depuis plusieurs années déjà, une recherche sur l'if du Canada. Ces travaux prennent de plus en plus d'importance parmi nos projets de recherche, ayant notamment donné lieu à l'enregistrement de trois brevets, en plus de solides publications au cours des dernières années. Quatre axes différents de recherche fondamentale sur l'if canadien seront poursuivis: i) isolement et détermination de structures et stéréochimie de taxanes minoritaires; ii) semi-synthèses de ces composés; iii) études d'activités biologiques en fonction des modifications de structures, modélisation moléculaire des composés synthétisés; iv) semi-synthèses et mécanismes chimiques des études de réarrangement chimiques des taxanes.

Élaboration de nouvelles structures d'analogues du taxol basée sur la modélisation moléculaire. Le Taxol[®] (paclitaxel) est présentement un médicament anticancérigène très prometteur. Cependant, une structure améliorée affichant moins d'effets secondaires est en grande demande. Notre approche est basée sur la modélisation moléculaire pour proposer des analogues du Taxol[®] en utilisant la structure cristallographique des microtubules. Nous utiliserons la modélisation moléculaire pour simuler les interactions entre le Taxol[®] et les complexes microtubules. De plus, le rôle de la chaîne latérale en C-13 du Taxol[®] sera explorée. De nouvelles chaînes latérales seront suggérées d'après les résultats de nos modélisations. Les plus prometteuses seront synthétisées et les taxanes obtenues en rattachant ces chaînes seront testées *in vitro* puis *in vivo*. De plus, toujours par modélisation moléculaire, nous essaierons d'optimiser les propriétés antiangiogéniques du Taxol[®], pour lutter contre les cellules qui lui sont résistantes. De façon similaire, en collaboration avec des chercheurs de l'extérieur, nous poursuivrons la caractérisation des structures et modes d'action de composés antitumoraux retrouvés d'une part dans un mélange de plantes du Tibet, et d'autre part chez certaines plantes marocaines.

Les mycotoxines du type trichothécènes : biosynthèse et enzymologie. Bien qu'un membre de ces mycotoxines fut longtemps considéré comme un agent antitumoral, ces composés se sont avérés trop toxiques. De façon intéressante, nous savons que ces composés sont des contaminants de céréales et c'est ainsi qu'au cours des dernières années nous avons caractérisé la plupart des intermédiaires biosynthétiques. Nous nous concentrons présentement sur les

premières étapes des métabolites bicycliques. De plus, nous avons étudié les oxygénations d'un précurseur tricyclique, l'isotrichodermin. Ces travaux permettront d'éventuellement concevoir des inhibiteurs synthétiques de ces moisissures.

RESSOURCES HUMAINES

Directeur

Pierre Talbot

Professeurs

Christiane Ayotte

Jacques Bernier

Mathieu Cellier

Michel Charbonneau

Daniel Cyr

Claude Daniel

Albert Descoteaux

Pascale Duplay

Alain Fournier

Michel Fournier

Denis Girard

Claude Hamelin

Édouard Kouassi

Suzanne Lemieux

Daniel Oth

Marie-Élise Parent

Édouard Potworowski (Directeur général de Bioform Inc.)

Gilles Sauvé (en congé sans solde)

Yves St-Pierre

Jack Siemiatycki

Lise Thibodeau (en congé sabbatique)

Lolita Zamir

Professeur boursier

Mark Goldberg

Professeur sous octroi

François Denis

Professeurs invités, associés ou honoraires

<i>Nom</i>	<i>Affiliation professionnelle</i>	<i>Statut</i>
Valery Alakhov	Supratek Pharma Inc.	Invité
Bruce Case	Université McGill	Invité
Ih Chu	Santé Canada	Associée
Daniel Desaulniers	Santé Canada	Associé
Georges R. Douglas	Santé Canada	Associé
Warren G. Foster	Santé Canada	Associé
Michel Gérin	Université de Montréal	Invité
Marie-Lise Gougeon	Institut Pasteur	Invitée
Diane Henshell	Indiana University	Invitée
Louis Steven Hermo	Université McGill	Invité
Michel Houde	Biophage Inc.	Invité
Patrice Hugo	Procrea BioSciences Inc.	Invité
Pierre Lemieux	Supratek Pharma Inc.	Invité
Luc Montagnier	New York City University	Invité
Samir Mounir	BioChem Pharma Inc.	Invité
Charles Roberge	Association du Cancer	Invité
Michel Trudel	INRS-Institut Armand-Frappier	Honoraire
Helen Tryphonas	Santé Canada	Invitée
Hubert Vaudry	Université de Rouen, France	Invité
Renaud Vincent	Santé Canada	Associé

Personnel scientifique

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Sylvie Arbour	assistante de recherche	Édouard Kouassi
Jacques Beaubien	technicien	Mathieu Cellier
Claire Beauchemin	technicienne	Édouard Potworowski
Pauline Brousseau	associée de recherche	Michel Fournier
Alain Charlebois	agent technique	Christiane Ayotte
Micheline Chénard	technicienne	Claude Daniel
Denise Cloutier	technicienne	Daniel Oth
Annie Couture	technicienne	Denis Girard
Jean-Pierre Couture	agent technique	Christiane Ayotte
Isabelle Deguise	technicienne	Christiane Ayotte
Marcel Desrosiers	technicien	Pascale Duplay
Marie Désy	agente de recherche	Mark Goldberg
Catherine Diez	aide technique	Christiane Ayotte
Julie Dufresne	assistante de recherche	Daniel Cyr
Fernando Echeverry	technicien	Claude Daniel
Anahid Fakirian	associée de recherche	Christiane Ayotte
Steve Forest	technicien	Claude Daniel
Marlène Fortier	technicienne	Michel Fournier
Carole Glavicich	technicienne	Christiane Ayotte
Danielle Goudreault	agente de recherche	Christiane Ayotte
André Goulet	technicien	Claude Daniel
Mary Gregory	assistante de recherche	Daniel Cyr

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Claudine Hamelin	technicienne	Jacques Bernier
Martine Lafontaine	technicienne	Alain Fournier
Francine Lambert	technicienne	Pierre Talbot
Yvon Lamontagne	technicien	Claude Daniel
Guylaine Lassonde	technicienne	Michel Charbonneau
Benoît Latreille	agent de recherche	Jack Siemiatycki
*Claude Lavallée	attaché de recherche	Lise Thibodeau
Nicolas Leberre	agent de recherche	Gilles Sauvé
Doris Legault	technicienne	Yves St-Pierre
*Jean-François Lévesque	assistant de recherche	Christiane Ayotte
Myriam Létourneau	technicienne	Alain Fournier
Yvette Lusignan	technicienne	Suzanne Lemieux
Lucie Ménard	technicienne	Michel Fournier
Francine Moreau	technicienne	Claude Daniel
Sylvie Moreau	secrétaire	Jack Siemiatycki
Francine Nadon	technicienne	Michel Trudel
Louise Nadon	agente de recherche	Jack Siemiatycki
Anastasia Nikolakakis	agente de recherche	Lolita Zamir
Manon Peat	technicienne	Christiane Ayotte
Audrey Rasset	stagiaire de recherche	François Denis
Yannick Richard	stagiaire de recherche	Christiane Ayotte
Lesley Richardson	agente de recherche	Jack Siemiatycki
Joanne Roger	technicienne	Pascale Duplay

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Laboratoire</i>
Cécile Séguin	technicienne	Michel Trudel
Dominic Therrien	technicien	Claude Daniel
*Luc Tessier	technicien	Alain Fournier
Guillaume Thibault	technicien	Christiane Ayotte
Céline Tremblay	technicienne	Lise Thibodeau
Mireille Varin	technicienne	Albert Descoteaux

Personnel administratif

<i>Nom</i>	<i>Statut</i>	<i>Site</i>
*Donald Blanchard	documentaliste	Pointe-Claire
Diane Comeau	agente d'administration	Laval
Danielle Groulx	secrétaire de direction	Laval
Josée Labonne	agente de bureau	Pointe-Claire
Francine Leclerc	agente de secrétariat	Pointe-Claire
Jacques Lussier	chargé entretien bâtiment	Pointe-Claire
Chantal Proulx	agente de bureau	Pointe-Claire
Monique Provost	adjointe administrative	Pointe-Claire et Laval
Louis Senécal	analyste en informatique	Pointe-Claire
Francine Teasdale	agente de secrétariat	Pointe-Claire et Laval
*Éliane Vanvari	secrétaire de direction	Laval

* Employés qui ont quitté en cours d'année

FORMATION

Programme de maîtrise en sciences expérimentales de la santé

Directeur de programme : Michel Charbonneau

Ce programme d'études a comme objectif d'initier l'étudiant à la recherche fondamentale en sciences expérimentales de la santé.

En favorisant des approches moléculaire ou cellulaire, l'étudiant est amené à réaliser des travaux de recherche permettant d'évaluer les conséquences des agents toxiques de l'environnement sur la santé humaine. Dans le cadre de son programme, l'étudiant doit acquérir des connaissances de la relation entre les agresseurs et au moins deux systèmes cibles (endocrinien, nerveux, immunitaire, reproducteur, gastro-intestinal, pulmonaire et cardio-vasculaire).

Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier– Site Pointe-Claire

- SES 9800 Présentation du projet de recherche dans le cadre de la maîtrise (1 crédit)
- SES 9801 Techniques en expérimentation animale et biologie cellulaire (2 crédits)
- SES 9802 Principes en toxicologie de l'environnement (3 cr.)
- SES 9830 Cours dans les matières spécialisées (3 cr.)
- SES 9900 Séminaire de recherche sur les travaux de maîtrise (2 cr.)
- SES 9910 Système nerveux : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9911 Système immunitaire : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9912 Système gastro-intestinal : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9913 Système endocrinien et reproducteur : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)
- SES 9914 Système cardio-pulmonaire : aspects toxico-pharmacologiques (3 cr.)

Programme de maîtrise en virologie et immunologie

(offert conjointement avec l'INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie)

Directeur de programme : Claire Simard

Ce programme vise à former des spécialistes ayant une compétence dans deux disciplines connexes. Il répond à une demande croissante de décloisonnement disciplinaire propre à assurer une approche thématique aux problèmes de la santé et de l'environnement. La flexibilité du programme permet de définir, sur une base individuelle, une orientation majeure en virologie ou en immunologie, tout en permettant au candidat d'acquérir une solide connaissance théorique et pratique de la discipline complémentaire. Grâce à la formation polyvalente qu'il assure, ce

programme prépare les candidats soit à poursuivre leur formation au niveau du doctorat, soit à entrer sur le marché du travail.

Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier– Campus Laval

- VIM 6012 Virologie (3 crédits)
- VIM 6013 Immunologie (3 crédits)
- VIM 6014 Relations hôte-virus (3 crédits)
- VIM 6015 Premier séminaire de recherche
- VIM 6016 Deuxième séminaire de recherche
- VIM 6017 Formation professionnelle et méthodologie de la recherche

Programme de doctorat en virologie et immunologie

(offert conjointement avec l'INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie)

Directeur de programme : Daniel Oth

Ce programme vise à former des chefs de file ayant une formation de base et une ouverture d'esprit propres à solutionner des problèmes pluridisciplinaires. Il répond à une demande croissante de chercheurs capables de s'insérer dans des équipes de recherche mettant à profit des compétences complémentaires pour résoudre des problèmes liés à la santé humaine et animale et à l'environnement ainsi que les biotechnologies qui leur sont associées. La flexibilité du programme permet de définir, sur une base individuelle, une orientation majeure en virologie ou en immunologie, tout en permettant au candidat d'acquérir une solide connaissance théorique et pratique de la discipline complémentaire. Grâce à la formation polyvalente qu'il assure, ce programme prépare les candidats à une carrière de pointe dans les milieux académique, gouvernemental ou industriel.

Cours offerts à l'INRS-Institut Armand-Frappier– Campus Laval

- VIM 6019 Sujets d'actualité en virologie et immunologie (2 crédits)
- VIM 6020 Sujets d'actualité en virologie et immunologie (2 crédits)
- VIM 6023 Séminaire de recherche en virologie et immunologie
- VIM 6024 Séminaire de recherche en virologie et immunologie

* * * * *

Stagiaires postdoctoraux (nombre total : 14)

Kenneth Finnon

Rôle des hormones stéroïdiennes dans la régulation de la connexine 37 et 43 dans l'épididyme du rat
Directeur : Daniel Cyr

Hélène Jacomy

Développement et caractérisation d'un modèle animal de maladie neurologique causée par le coronavirus humain
Directeur : Pierre Talbot

Amal Maurady

Études structurales de peptides par cristallographie et RMN
Directeur : Alain Fournier

Jean-Marc Nicolas

Travail sur les relations endocriniennes et reproductrices
Directeur : Daniel Cyr

Bernard Rachet

Directeur : Jack Siemiatycki

Olivier Robledo

Études sur les relations fonctionnelles des molécules d'adhésion et des MMP lors de la métastase du lymphome
Directeur : Yves St-Pierre

Eva Roig

Étude de la régulation de l'expression de la protéine du macrophage associée à la résistance naturelle aux infections (NRAMP1) chez l'homme : rôle immuno-modulateur de la vitamine D
Directeur : Mathieu Cellier

Andrew A. Rooney

Immunotoxicologie de l'environnement
Directeur : Michel Fournier

Isabelle Rustan

Analyse de phytoestrogènes par spectrométrie de masse dans le cadre d'une étude sur le cancer du sein
Directrice : Christiane Ayotte

Sébastien Sauvé

Réponse immunotoxicologique d'invertébrés à la spéciation chimique des éléments traces

Directeur : Michel Fournier

Colin Sharpe

Risk factors for mesothelioma : effects of low level of asbestos exposure

Directeur : Jack Siemiatycki

Jian Hui Wu

Utilisation de la modélisation moléculaire pour concevoir des taxanes bioactifs

Directrice : Lolita Zamir

Hong-Mei Yang

Mécanismes de la cancérogenèse mammaire résultant de l'exposition néonatale aux organochlorés

Directeur : Michel Charbonneau

Junzeng Zhang

Purification et identification des taxanes isolés des aiguilles de l'if canadien

Directrice : Lolita Zamir

Étudiants réguliers au doctorat (nombre total : 16)

Nathalie Arbour

Démonstration du neurotropisme et de la neuroinvasion des coronavirus humains

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Anna-Karine Bélizaire

Identification de ligands peptidiques spécifiques à des marqueurs endothéliaux (ICAM et VEGF) pour fins de ciblage lors de thérapie génique

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves-St-Pierre

Annie Boucher

Autoimmunité induite par les coronavirus dans la sclérose en plaques

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Co-directeur : François Denis

Anick Chalifour

Caractérisation biologique de récepteurs des cellules NK appartenant à la famille Ly-49

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

Frédéric Chano

Régulation de l'activité de facteurs de transcription impliqués dans la réponse des macrophages au LPS par la protéine kinase C

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

Benoit D'Amours

Caractérisation fonctionnelle de mutants thermosensibles précoces immédiats du cytomégalovirus humain

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Hamelin

Marc Desforges

Mutants de la protéine M du virus de la stomatite vésiculaire : mécanismes menant à l'infection persistante de cellules neurales et caractérisation de l'infection de cultures primaires du système nerveux

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Co-directeur : Laurent Poliquin (UQAM)

Pierre-Olivier Estève

Rôle et régulation des métalloprotéinases dans les gliomes

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Mélanie Giroux

Régulation de la réponse à l'IFN- γ chez le macrophage

Programme Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

Monica Graziano

Rôle des sous-populations de cellules épithéliales médullaires du thymus

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Édouard Potworowski

François-André Lalonde

Identification d'une famille d'endonucléases exprimées chez les lymphocytes T humains pouvant être impliqués dans le processus de la mort cellulaire programmée

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Lise Thibodeau

Jean-Guy Némorin

Rôle de p62 dans la cascade de signalisation reliant la ligation de CP2 à l'activation lymphocytaire

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Pascale Duplay

Benoit Ochietti

Rôle de ICAM-1 dans la formation des métastases

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Di-An Sun

Biotransformations des taxanes

Programme : Microbiologie

Directrice : Lolita Zamir

Mélanie Tremblay

Caractérisation cellulaire et moléculaire de lymphocytes T possédant une réactivité croisée d'antigènes viraux et du soi

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Cécile Van Themsche

Analyse de la régulation de l'expression des MMP lors de la métastase du lymphome thymique

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Étudiants libres en recherche 3^e cycle (nombre total : 7)

Mohamed Abdouh

Caractérisation moléculaire du récepteur 5-HT1A des lymphocytes

Directeur : Édouard Kouassi

Martin Coupal

Analyse conformationnelle de peptides cardio-actifs

Directeur : Alain Fournier

Alain Gendron

Altération de la réponse immunitaire lors d'un accident cérébro-vasculaire aigu

Directeur : Édouard Kouassi

Asa Holm

Dynamiques de l'actine phagosomale chez le macrophage
Directeur : Albert Descoteaux

Sanae Ibrahimi

Directeur : Gilles Sauvé

Stéphane Pillet

Immunotoxicologie des métaux lourds et reproduction
Directeur : Michel Fournier

Ningyan Shen

Directeur : Jack Siemiatycki

Étudiants réguliers à la maîtrise (nombre total : 52)

Mélanie Audet

Immunotoxicologie chez les rapaces
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directeur : Michel Fournier

Cindy Baldwin

Influence de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt sur la sensibilité à l'apoptose de cellules du cancer du colon humain
Programme : Virologie et Immunologie
Directeur : Daniel Oth

Geneviève Bérubé

Rôle de p56dok dans la transduction des signaux des lymphocytes T
Programme : Virologie et Immunologie
Directrice : Pascale Duplay

Patrick Bhérer

Technique de spectrométrie de masse d'isotopes stables à la détermination de l'administration de l'androstenedione
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directrice : Christiane Ayotte

Myriam Binet

Effets cellulaires des contaminants environnementaux persistants dans le mécanisme de cancérogenèse chez l'humain
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directeur : Michel Charbonneau

Karine Blouin

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

Karina Bonin

Étude des mécanismes de rejet de greffe dans un modèle d'alloréactivité restreinte aux antigènes de classe II du CMH

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

Élise Boyer

*Étude de la contribution du gène *mntH* de *Salmonella typhimurium* pour la survie intracellulaire*

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

Anouk Breton

Étude des mécanismes d'activation du macrophage

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

Isabelle Caron

**Taxus canadensis* : nouveaux taxanes. Isolement, purification et détermination de l'activité biologique de nouveaux taxanes*

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Lolita Zamir

Caroline Chabot

Les interférences vitaminiques dans la mesure de la créatinine urinaire

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Guy R. Brisson

Sylvie Chabot

Rôle immunostimulateur de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt :

Étude de cytokines

Programme : Microbiologie appliquée

Directrice : Monique Lacroix

Co-directeur : Daniel Oth

Julie Champoux

Effets de la glutamine sur le système immunitaire des grands brûlés

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

Éric Chicoine

Programme : Virologie et Immunologie
Directeur : Yves St-Pierre

Marilyn Cléroux

Mise au point d'une procédure d'isolement, de purification et de détection à l'IRMS des métabolites urinaires de la nandrolone
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directrice : Christiane Ayotte

Myrian Colombo

Étude moléculaire de l'immunotoxicité du mercure, du plomb et du cadmium, seul ou en combinaison sur les lymphocytes T humains
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directeur : Jacques Bernier

Sophie De Bellefeuille

Régulation de la barrière hémato-épididymale
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directeur : Daniel Cyr

Louis De Leseleuc

Rôle immunostimulateur d'extraits de bactéries probiotiques retrouvées dans le yogourt. Étude de cytokines
Programme : Virologie et Immunologie
Directeur : Daniel Oth

Pascal De Noncourt

Modulation de l'expression d'ICAM-1 dans la métastase du lymphome
Programme : Virologie et Immunologie
Directeur : Yves St-Pierre
Co-directeur : Édouard Potworowski

Philippe Desharnais

Le tributylétain (TBT) un contaminant environnemental peut engendrer de multiples altérations au niveau de l'homéostasie cellulaire
Programme : Sciences expérimentales de la santé
Directeur : Jacques Bernier

Julie Edwards

Conséquences de l'infection coronavirale sur des cellules neurales
Programme : Virologie et Immunologie
Directeur : Pierre Talbot

Régina Escarné

*Effets des xénoestrogènes sur le système immunitaire des *Queues à tache noire* (*Notropis hudsonius*) en relation avec la charge pathogénique*

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

Co-directeur : Daniel Cyr

Véronic Fortin

Dosage par RT-PCR quantitatif de l'ARN codant pour des cytokines après stimulation in vivo

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Daniel Oth

Marc Gauthier

L'activation des neutrophiles humains par le toxaphène

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

Manon Girard

Identification et caractérisation des lymphocytes du porc à l'aide du cytomètre en flux pour pouvoir ensuite évaluer la réponse immunitaire du porc face à un vaccin génétique contre un virus affectant le porc

Programme : Virologie et immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Simon Girard

Domaine des cellules NK

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Suzanne Lemieux

Martin Giroux

Création de sites immunoprivilégiés artificiels pour l'acceptation d'organes non apparentés

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : François Denis

Mélanie Giroux

Étude du rôle de la protéine kinase C dans la régulation de l'expression de la cyclooxygénase-2 et de la production de prostaglandine

Programme : Virologie et immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

Nadia Guérin

Évaluation comparative de l'immunotoxicité d'un médicament antinéoplasique administré sous forme libre ou associé à un polymère de synthèse

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

Maxime Lalancette

Développement de peptides inhibiteurs de l'activité collagénolytique combinant les librairies peptidiques phagiques et la cytométrie en flux

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Yves St-Pierre

Chantal Langlois

Études structure-activité de dérivés de l'endothéline-1

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

Valérie Lavastre

Cytosquelette et neutrophiles apoptodiques

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

David Leclerc

Perturbations cellulaires au niveau des hépatocytes chez le rat traité à l'hexachlorène

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

Annie Lévesque

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Suzanne Lemieux

Angélique Longtin

Rôle de DAP-12 dans l'activation du macrophage

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Pascale Duplay

Co-directeur : Albert Descoteaux

Hortense Makui

Étude de la régulation de l'expression du gène NKAMP1 chez l'homme, au cours de la différenciation des cellules phagocytaires en utilisant la lignée modèle HL-60

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

Tina Concetta Miletta

Interactions entre les coronavirus humains et les cellules leucocytaires

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Jean-Guy Némorin

Caractérisation des mécanismes par lesquels la protéine tyrosine phosphatase CD45 participe à la transduction des signaux d'activation chez les lymphocytes

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pascale Duplay

Nhi Nguyen

Mécanismes de cytotoxicité du mercure sur les lymphocytes, les monocytes et les polynucléaires humains

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Édouard Kouassi

Martin Pelletier

Réponses physiologiques des neutrophiles humains et des HL-60 à des xénobiotiques

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

Mathieu Pharand-Charbonneau

Rôle de la protéine NEF dans la pathogenèse associée à l'infection par le VIH

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Lise Thibodeau

Isabelle Plante

Le rôle des connexines dans le mécanisme de promotion des tumeurs hépatiques induites par l'hexachlorobenzène chez le rat

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Charbonneau

Danielle Poirier

Rôle des récepteurs aux hydrocarbures et aux œstrogènes dans les défaillances immunitaires induites par les hydrocarbures polycycliques aromatiques

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Jacques Bernier

Martin Poirier

Immunotoxicologie : substances choisies dans la fumée de cigarette

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Michel Fournier

Charles Privé

Identification de la molécule exprimée par Leishmania infantum qui est responsable de l'induction de la production d'interleukine-12 chez des macrophages d'hôtes résistant à l'infection

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Albert Descoteaux

Étienne Richer

Étude des mécanismes contrôlant la régulation de l'expression du gène NRAMP1 au cours de la différenciation myéloïde

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Mathieu Cellier

Nancy St-Pierre

Formation d'une lignée cellulaire de l'épididyme et caractérisation de la lignée. Patron de signalisation

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Daniel Cyr

Anik Savoie

Interactions entre la VAA-1 et les neutrophiles humains

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Denis Girard

Dominique Sauvé

Étude de la modulation des fonctions auxiliaires des lymphocytes T CD4⁺ dans un modèle de rejet de greffe et d'alloréactivité restreints aux antigènes de classe II du CMH

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Claude Daniel

Jupiter Sene

Construction d'un virus VIH qui porte une délétion dans le gène Nef et étude du rôle de ce gène dans la pathogenèse associée à l'infection virale

Programme : Virologie et Immunologie

Directrice : Lise Thibodeau

Sophie Tessier

Identification du domaine de liaison des récepteurs de l'endothéline ET_A et ET_B en utilisant des sondes photosensibles

Programme : Sciences expérimentales de la santé

Directeur : Alain Fournier

Mélanie Viau

Interactions entre les coronavirus humains et les cellules neurales

Programme : Virologie et Immunologie

Directeur : Pierre Talbot

Étudiants libres en recherche 2^e cycle (nombre total : 5)

Ousmane Noël Diallo

Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT_{1A} sur les macrophages
Directeur : Édouard Kouassi

Janet Faith

Directeur : Mark Goldberg

Marie-Pascale Gignac

Identification et caractérisation de l'alloépitope naturel reconnu par la cellule T2.102
Directeur : Claude Daniel

Odette Laplante

Risques de cancer associés à l'exposition à l'amiante dans le milieu professionnel
Directeur : Jack Siemiatycki

Sarah Lenz

Alcohol consumption and the risk of postmenopausal breast cancer
Directeur : Mark Goldberg

Diplômés – Maîtrise en sciences expérimentales de la santé

Annie Bergeron

Évaluation de méthodes synthétiques pour l'élaboration d'analogues de l'endothéline-1 comportant un lien amide intramoléculaire.
Directeur : Alain Fournier

Caroline Chabot

Anticorps monoclonaux et isomorphisme de la LH.
Directeur : Guy R. Brisson

Myriam Létourneau

Évaluation de méthodes de phosphorylation, de sulfatation et de cyclisation de l'endothéline-1.
Directeur : Alain Fournier

Jean-François Lévesque

L'importance clinique de l'excrétion urinaire de stéroïdes sulfoconjugués lors de contrôles antidopage.
Directrice : Christiane Ayotte
Co-directeur : Alain Fournier

Diplômés – Maîtrise en virologie et immunologie

Geneviève Bouchard

Caractérisation de lymphocytes T antimyéline et coronavirus humain OC43 dans la sclérose en plaques.

Directeur : Pierre Talbot

Richard Boudreau

Mécanismes possibles de prévention du lymphome thymique radio-induit par les cellules dendritiques thymiques IDA3.1.

Directeur : Edouard Potworowski

Benoît Champagne

Protéolyse de ICAM-1 par l'élastase de leucocyte.

Directeur : Yves St-Pierre

Véronic Fortin

Production in vitro de TNF par des cellules mononucléées du sang de porc en présence de parvovirus porcin.

Directeur : Daniel Oth

Co-directeur : Peter Tijssen

Girard Simon

Propriétés fonctionnelles du récepteur Ly49C des cellules NK murines.

Directrice : Suzanne Lemieux

Nadia Guérin

Activité fonctionnelle de différentes populations lymphocytaires de la rate après injection de doxorubicine couplée ou non au Pluronic L61.

Directrice : Suzanne Lemieux

Co-directeur: Valery Alakhov

Charles Privé

Activité des MAPKs et de Nf-kB chez le macrophage infecté par Leishmania donovani.

Directeur : Albert Descoteaux

Anik St-Denis

Implication de la protéine Kinase C (PNC)- α dans la régulation des fonctions du macrophage reliées aux maladies infectieuses.

Directeur : Albert Descoteaux

Diplômés– Maîtrise en microbiologie appliquée

Carole Abi-Farah

Purification partielle et étude de l'enzyme catalysant la conversion de l'isotrichodermine en 15-déacétylcalonecitrine chez Fusarium culmorum

Directrice : Lolita O. Zamir

Patrick St-Pierre

Oxygénation du Trichodiène par un système acellulaire de Fusarium culmorum

Directrice : Lolita O. Zamir

Diplômés– Doctorat en virologie et immunologie

Nathalie Arbour

Démonstration du neurotropisme et de la neuroinvasion des coronavirus humains.

Directeur : Pierre Talbot

Mathilde Yu

Paramètres génétiques moléculaires et cellulaires impliqués dans la vaccination contre l'injection par le coronavirus murin neurotrope.

Directeur : Pierre Talbot

RECHERCHE

Christiane AYOTTE

Métabolisme des médicaments et contrôle du dopage

Ses domaines principaux d'intérêt portent sur la connaissance des voies de métabolisme et d'excrétion des agents dopants en utilisant principalement la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie liquide à haute performance et la spectrométrie de masse. Les travaux des dernières années ont permis l'identification et la caractérisation des métabolites urinaires de stéroïdes anabolisants androgènes synthétiques incluant les processus de conjugaison. Les relations existant entre les voies métaboliques et la structure des agents sont également étudiées. Par l'étude statistique du profil des stéroïdes naturels urinaires des athlètes nord-américains, des seuils ont été développés permettant la discrimination des niveaux normaux des agents naturels tels la testostérone.

Divers travaux ont permis la mise au point de méthodes analytiques portant notamment sur la résolution chirale des métabolites de stimulants et de narcotiques, l'identification du clenbutérol (agoniste- β) en tant qu'agent dopant et la caractérisation de la pémoline urinaire.

* * * * *

Jacques BERNIER

Études des séquelles des brûlures graves sur le système immunitaire

Collaborateur externe : Dr Dominique Garrel, Centre des grands brûlés de l'Hôtel-Dieu de Montréal

Le présent projet est fait en collaboration avec le Dr Garrel du Centre des grands brûlés de l'Hôtel Dieu de Montréal et est subventionné par le CRM et le FRSQ-FPQGB. L'une des séquelles des brûlures graves est la diminution de la réponse immunitaire conduisant à de nombreuses infections et parfois au choc septique. Nos travaux portent sur le rôle du support nutritionnel chez les grands brûlés et les bénéfices qu'il peut apporter au système immunitaire. Dans ce projet, il y a un volet clinique et un volet expérimental à l'aide d'un modèle animal.

Étude clinique : Nos travaux ont permis de démontrer que la diminution de l'apport lipidique chez les patients est associée à une diminution du syndrome inflammatoire. Les résultats préliminaires de cette étude en cours sur l'effet de l'administration d'un supplément de glutamine à la suite d'une brûlure grave montrent clairement

l'importance de cet acide aminé. Ainsi une diminution du taux de mortalité, une diminution du nombre de patients ayant un test positif pour la présence de bactéries dans le sang et une augmentation du nombre de lymphocytes en périphérie ont été démontrées. Contrairement à ce que l'on croyait, la glutamine n'affecte pas la fonction phagocytaire des neutrophiles. Toutefois un effet positif sur le nombre de lymphocytes T a été noté. Cette étude devrait être terminée à la fin avril 2001.

Étude à l'aide d'un modèle animal : A l'aide d'un modèle animal de brûlures que nous avons développé, nous avons établi que la susceptibilité génétique aux endotoxines est associée à un état d'immunosuppression persistant après le traumatisme. L'utilisation d'une diète faible en lipides permet de restaurer la fonction des lymphocytes T. Nos résultats montrent que la diminution du contenu lipidique a pour effet de diminuer l'importance du stress oxydatif, l'un des éléments importants dans la suppression des cellules T. Finalement, une étude préliminaire en collaboration avec le Dr Choinière du CHUM nous permet de croire que l'administration d'un analgésique comme la morphine, pour le contrôle de la douleur, a un effet positif sur le système immunitaire. En effet, nos résultats montrent que les animaux soumis à une brûlure grave sont moins immunosupprimés comparativement au groupe ayant reçu le traumatisme seulement.

Objectifs : Le principal objectif que nous visons est de consolider la reconnaissance de notre laboratoire dans la recherche sur les grands brûlés. Pour ce faire, nous finaliserons le projet clinique pour déterminer si l'administration de glutamine aux patients améliore la réponse immunitaire et surtout le taux de survie chez ces patients. Ce projet a fait l'objet d'une demande de renouvellement de subvention aux Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Nous y proposons une étude impliquant plusieurs centres des grands brûlés au Canada afin de déterminer si l'apport de glutamine influence le taux de mortalité, la réponse immunitaire et les fonctions des cellules T.

Nos efforts sur le volet animal se porteront sur la compréhension des mécanismes responsables de l'immunodéficience et de l'importance de la nutrition dans le rétablissement des fonctions immunitaires. Ainsi nous déterminerons l'influence de la production de NO, des prostaglandines, du stress oxydatif dans les changements rencontrés à la suite du traumatisme par brûlure. Nos efforts porteront sur l'étude: 1) de l'élaboration des lymphocytes Th1 et Th2 à la suite d'une brûlure grave et sur l'influence que peut avoir le support nutritionnel ; 2) sur le rôle que le cortisol et son transporteur, la transcortine, dans l'immunosuppression à la suite du traumatisme ; 3) sur les interactions lymphocytaires permettant l'activation cellulaire ; 4) sur l'importance du contrôle de la douleur à la suite d'une brûlure grave pour le maintien du statut de la réponse immunitaire.

* * * * *

Rôle de l'expression des récepteurs à l'estrogène chez les cellules lymphoïdes

Depuis l'ouverture de mon laboratoire à l'INRS, je me suis intéressé à l'expression des récepteurs à l'estrogène chez les cellules lymphoïdes. Il est connu depuis plusieurs années que l'estrogène module la réponse des lymphocytes. Des études de liaison de l'estrogène ont suggéré que les cellules lymphoïdes expriment ce type de récepteur à des niveaux toutefois relativement faibles. Les études *in vitro* sur l'influence de l'estrogène montrent que cette hormone a des actions négatives sur la fonction des cellules lymphoïdes. Toutefois, l'administration d'estrogène à des doses physiologiques chez des souris mâles féminisées montre l'activation d'une voie alterne de différenciation des lymphocytes T au niveau hépatique. De plus, l'incidence plus grande de maladies auto-immunes chez les femmes laisse croire à une possible implication de l'estrogène dans l'apparition de ce type de pathologie. Nous avons entrepris de déterminer l'expression des récepteurs à l'estrogène dans différentes lignées cellulaires humaines et à partir de cellules fraîchement isolées. Nous avons établi par Western blot et par PCR qu'il existait une différence dans l'expression des récepteurs à l'estrogène chez les différentes lignées de cellules étudiées. Ainsi, la lignée promyélocytique HL-60 et la lignée monoblastique U937 n'expriment pas le récepteur contrairement aux lignées de cellules T et B étudiées. Nos études sur l'isoforme du récepteur à l'estrogène exprimé chez les cellules lymphoïdes montrent que la forme α n'est exprimée que par certaines lignées contrairement à la forme β qui est présente chez toutes les lignées étudiées. Toutefois, à la suite de l'analyse des produits d'amplification des gènes des cellules humaines, il semble qu'il existe plusieurs isoformes du sous-type ER β qui soient exprimés chez l'humain. Néanmoins, à l'aide de gel à retardement, en utilisant les séquences d'éléments de liaison du récepteur à l'estrogène et du facteur AP-1, nous avons été à même d'établir que les formes α et β du récepteur à l'estrogène se lient au facteur AP-1 pour augmenter l'expression du gène de l'IL-2. Nous sommes donc en présence d'un phénomène de co-activation se produisant à la suite de l'activation cellulaire des lymphocytes T par des substances mitogéniques. D'autre part, à la lumière des commentaires de plusieurs arbitres ayant évalué mes demandes de subvention, il semble que l'expression de ces mêmes récepteurs chez les cellules immunitaires des rongeurs porte à confusion.

Objectifs : Pour faire suite à nos premiers résultats, nous allons entreprendre des études sur la fonction du récepteur à l'estrogène chez les cellules lymphoïdes tant chez l'humain que chez les rongeurs. Notre objectif principal est de développer un modèle adéquat pour étudier le rôle des hormones sexuelles femelles dans les maladies auto-immunes.

Nous avons établi que les lymphocytes humains expriment les récepteurs à l'estrogène. Toutefois, aucune étude a porté sur l'expression de ces récepteurs chez les rongeurs. Nous sommes donc à finaliser une étude sur l'expression des sous-types et isoformes du récepteur à l'estrogène exprimés chez les rongeurs. Nos résultats

nous indiquent que contrairement à l'humain, les lymphocytes de rongeurs exprimeraient de forts niveaux de ER α et peu ou pas de la forme β . Dans les prochaines années, nous chercherons à déterminer s'il y a modulation des niveaux d'expression de ce récepteur lorsque les cellules sont exposées à des substances estrogéniques. Deuxièmement, le rôle de ce récepteur nucléaire dans l'activation lymphocytaire sera déterminé tant chez l'humain que chez les rongeurs. Pour ce faire, nous avons choisi de déterminer si le récepteur à l'estrogène peut induire une transactivation des gènes impliqués dans l'activation des lymphocytes T. Nous chercherons aussi si ce facteur nucléaire peut influencer négativement l'activation de d'autres facteurs de transcriptions. Puisque les fonctions de ce récepteur peuvent diverger en fonction des ligands utilisés, nous avons ciblé différents ligands auxquels nous sommes exposés soit physiologiquement, dans notre environnement, ou lors du traitement de certaines pathologies. Ainsi, nous étudierons l'effet de l'estrogène et de certains de ces métabolites, les phytoestrogènes, les composés biphénolés et certains médicaments comme le tamoxifène. La comparaison des réponses obtenues par des lignées exprimant uniquement la forme β ou les formes α et β nous permettra de déterminer le rôle de ce récepteur. La construction de chimère entre les récepteurs à l'estrogène de l'humain et des rongeurs sera utilisée pour déterminer leur rôle dans les maladies autoimmunes.

* * * * *

Effet des xénobiotiques sur la réponse immunitaire

Les organoétains comme le tributylétain (TBT) sont des composés hautement réactifs largement répandus dans notre environnement. Par exemple, le TBT un produit de synthèse utilisé dans les peintures anti-salissures pour les bateaux se retrouve à des concentrations importantes dans l'eau du fleuve St-Laurent. L'exposition de cellules lymphoïdes au TBT cause la mort cellulaire par apoptose les heures suivant l'incubation. Nous avons démontré que les cellules peu matures telles que les HL-60, U937 et HPB-ALL ont une plus grande sensibilité au TBT lorsque comparées à des cellules plus matures. L'absence de l'expression du CD45, une tyrosine phosphatase, ou l'ajout d'inhibiteur de tyrosines kinases inhibent l'induction d'apoptose. L'utilisation de deux lignées de cellules T déficientes pour l'expression de la tyrosine phosphatase CD45 nous a permis de démontrer l'importance de cette molécule dans l'apoptose. En absence de cette phosphatase, le processus d'apoptose nucléaire est inhibé en réponse à des agents chimiques reconnus comme puissant inducteur. En effet, en réponse au peroxyde d'hydrogène et au tributylétain il y a chez les cellules CD45⁻ absence de condensation de la chromatine de la fragmentation nucléosomale comparativement aux cellules à partir desquelles elles ont été dérivées. L'étude dont nous avons soumis les résultats au *Journal of Biological Chemistry* nous permet donc de conclure qu'un substrat du CD45 est nécessaire à l'apoptose nucléaire.

Objectifs : L'objectif que nous poursuivrons dans les prochaines années sera de déterminer l'implication du CD45 dans l'apoptose nucléaire à la suite d'une exposition à des agents chimiques environnementaux ou thérapeutiques. Ainsi nous chercherons à établir les conséquences pour l'organisme d'un tel phénomène. Ce point est particulièrement important puisque plusieurs leucémies chez l'adulte impliquent des cellules lymphoïdes ayant perdu l'expression du CD45. Dans une deuxième phase, nous chercherons à déterminer l'importance de la phosphorylation des résidus tyrosines dans les voies biochimiques conduisant à l'apoptose nucléaire. Finalement, nos travaux porteront sur d'autres xénobiotiques, en l'occurrence les métaux lourds.

* * * * *

Mathieu CELLIER

Étude de l'implication des protéines membranaires de type Nramp dans les interactions hôte-parasite

L'étude des interactions moléculaires entre le parasite et la cellule hôte permet de développer notre connaissance de la biologie des cellules phagocytaires et d'identifier des cibles possibles d'intervention thérapeutique visant à augmenter la résistance naturelle aux infections.

Nramp1, exprimé spécifiquement dans les cellules phagocytaires humaines, est un gène potentiellement impliqué dans la défense contre l'agent infectieux responsable de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*). L'expression des fonctions effectrices et souvent délétères des cellules phagocytaires est soumise à un contrôle strict au cours de leur différenciation, qui peut être modulé lors de l'infection et lors des réponses inflammatoires et immunitaires.

Dans l'objectif de caractériser les mécanismes du contrôle de l'expression du gène NRAMP1 humain au cours de la différenciation myéloïde, nous utilisons notamment la lignée HL60 qui exprime le gène en réponse à différents agents capables d'induire sa différenciation en cellules plus matures de type granulocyte, monocyte ou macrophage (phagocytes). Les régions actives du promoteur du gène NRAMP1 sont caractérisées en utilisant la technique de transfection transitoire avec différentes constructions couplées à un gène rapporteur. Des lignées transfectées de manière stable sont générées afin d'étudier plus en détail l'activation transcriptionnelle du gène au cours de la différenciation et de l'activation des phagocytes.

La protéine NRAMP1 est nécessaire pour contrôler la croissance intracellulaire de nombreuses espèces de mycobactéries, mais sa fonction biochimique reste inconnue. Afin de définir le rôle de la protéine NRAMP1 dans les fonctions des cellules

phagocytaires, nous générons des antisérums spécifiques contre des fragments de la protéine permettant de la caractériser et de déterminer sa localisation intracellulaire dans les cellules phagocytaires au repos et lors de leurs interactions avec des mycobactéries (*Mycobacterium bovis* BCG). NRAMP1 appartient à une famille de protéines membranaires présentant une conservation de la séquence peptidique remarquable, qui suggère un type structural ou fonctionnel montrant de nombreuses analogies avec des familles de transporteurs/canaux ioniques caractérisés fonctionnellement. L'existence d'une copie du gène Nramp dans le génome des mycobactéries fournit l'opportunité de tester directement le rôle des protéines de type Nramp dans la croissance cellulaire chez ces bactéries. Pour cela nous construisons des souches mutantes de *M. smegmatis* et *M. bovis* BCG en inactivant leur copie du gène Nramp et étudions l'effet de l'absence de la protéine correspondante sur la croissance des mycobactéries *in vitro* et sur leur survie intracellulaire à l'intérieur des cellules phagocytaires.

* * * * *

Michel CHARBONNEAU

Toxicologie environnementale

La toxicologie est l'étude des effets nocifs des substances chimiques et agents physiques sur les organismes biologiques. La société moderne s'inquiète des perturbations de la santé qui peuvent être causées par les substances chimiques présentes dans l'environnement. Le rôle du toxicologue consiste à poursuivre des études scientifiques en vue de prédire les risques à la santé des humains ou des écosystèmes.

Notre équipe s'intéresse aux risques à la santé humaine. Elle travaille à comprendre les mécanismes d'action des organochlorés, une famille de contaminants persistants et bioaccumulables retrouvés dans l'environnement et les tissus humains. Nos travaux portent plus particulièrement sur l'hexachlorobenzène (HCB) et le DDT, deux composés anciennement utilisés comme pesticides. L'effet de ces composés sur le foie et le sein est au centre de nos préoccupations.

Au niveau du foie, un désordre métabolique, la porphyrie, est induit par l'HCB chez le rat femelle mais pas chez le rat mâle. Le rôle des hormones stéroïdiennes estrogènes dans le mécanisme de toxicité est étudié en raison du dimorphisme sexuel dans la toxicité chez l'animal. Les femelles sont aussi nettement plus sensibles au développement de cancer du foie. Des cultures primaires d'hépatocytes permettent d'évaluer les perturbations à l'échelle moléculaire causées par ces produits, plus particulièrement au niveau du contrôle de la division cellulaire. Au niveau du cancer

du sein, l'épidémiologie suggère un rôle entre cette pathologie et l'exposition aux organochlorés.

L'équipe utilise des cultures de lignées de cellules mammaires humaines pour déterminer l'action de ces composés (HCB, DDE, β -hexachlorocyclohexane) sur les mécanismes moléculaires responsables de la prolifération cellulaire. Les résultats des travaux démontrent que l'HCB est un agent mitogène pour les cellules épithéliales mammaires et que cette action ne s'opère pas via le récepteur aux estrogènes mais plutôt via la voie de signalisation de l'EGF (*epidermal growth factor*). L'effet de l'exposition concomitante à la progestérone est aussi étudié. Ces travaux permettront de mieux évaluer les risques de cancer du sein chez les populations de femmes exposées.

* * * * *

Daniel CYR

Établissement d'un laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire en santé environnementale humaine

Collaborateurs internes : Jacques Bernier
Denis Girard

Subvention d'équipements pour l'établissement de ce laboratoire.

* * * * *

Are endocrine disrupting chemicals passed up the food chain ?

Collaborateur interne : Michel Fournier
Collaborateur externe : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

Ce projet vise à déterminer si les modulateurs endocriniens que l'on retrouve dans les poissons du Saint-Laurent peuvent représenter un risque pour les personnes qui pêchent et mangent ces poissons. Notre objectif est de déterminer les risques aux systèmes immunitaire et reproducteur.

* * * * *

Rôle de l'épissage des ARNm au cours de la spermatogenèse

Responsable du projet : Carlos Morales, Université McGill
Collaborateur externe : Louis Hermo, Université McGill

La régulation de la spermatogenèse est complexe et requière l'expression spatio-temporelle de gènes impliqués dans la différenciation des cellules germinales. La

régulation de l'expression génétique durant la spermatogenèse est régulée par différents signaux endocriniens. L'expression de ces gènes est contrôlée non seulement au niveau de la transcription et de la traduction d'ARNm en protéines mais plusieurs études laissent croire qu'il existe aussi une importante régulation au niveau de la maturation des ARNm. L'objectif de ce projet est d'identifier les ribonucléoprotéines (snRNP) impliquées dans l'épissage d'ARNm durant la spermatogenèse et de démontrer leur expression aux différents stades de développement.

* * * * *

Human daily intake and mammalian immunotoxicity and reproductive toxicity of organotin

Responsable du projet : Gerard Cooke, Santé Canada
Collaborateurs externes : Barbara F. Hales, Université McGill
Bernard Robaire, Université McGill
Carlos Morales, Université McGill
Louis Hermo, Université McGill
James Brawer, Université McGill
Jacquetta Trasler, Université McGill

De plus en plus les humains sont exposés à des matériaux provenant des plastiques tels que l'étain organique. Ce projet étudie les effets d'exposition *in utero* au tributylétain sur le fonctionnement sexuel chez le rat adulte. Ce projet utilise une approche multidisciplinaire de physiologie, biologie cellulaire et moléculaire.

* * * * *

Effects of *in utero* exposure to persistent organic pesticides on development and reproduction

Responsable du projet : Bernard Robaire, Université McGill
Collaborateurs externes : Barbara F. Hales, Université McGill
Gerard Cooke, Santé Canada
Carlos Morales, Université McGill
Louis Hermo, Université McGill
James Brawer, Université McGill
Jacquetta Trasler, Université McGill

Des études récentes ont rapporté la présence de différents contaminants organochlorés dans le liquide folliculaire des femmes. La présence de ces contaminants suggère que l'embryon peut être exposé à ces contaminants. Ce projet vise à déterminer s'il y a des conséquences importantes sur le développement et le fonctionnement sexuel de rats adultes qui ont été exposés à des mélanges de contaminants organochlorés durant leur développement embryonnaire. Ce projet

utilise une approche multidisciplinaire de physiologie, biologie cellulaire et moléculaire.

* * * * *

Fetal thymic organ culture as organ assay for endocrine disrupting chemicals

Responsable du projet : Michel Fournier

Collaborateurs internes : Jacques Bernier
Edouard Potworowski

Développement et validation de la méthode de culture de thymus embryonnaire comme bioessai pour la détermination du potentiel de modulation endocrinien de contaminants de l'environnement.

* * * * *

Validation of an amphibian model to assess the effects of persistent organic pesticides on amphibian physiology

Responsable du projet : Michel Fournier

Collaborateurs externes : D. Marcogliese, Centre St-Laurent
S. Ruby, Université Concordia

Détermination de l'effet de l'exposition à des contaminants toxiques persistants sur la santé d'amphibiens.

* * * * *

Assessment of municipal effluent on endocrine disruption, immune function and resistance in rainbow trout

Collaborateur interne : Michel Fournier

Collaborateurs externes : D. Marcogliese, Centre St-Laurent

Nous avons démontré que les poissons dans le Saint-Laurent près de l'Île de Montréal sont exposés à des xénoestrogènes, en particulier les poissons en aval des effluents municipaux. L'objectif de ce projet est de déterminer les conséquences de cette exposition sur le système endocrinien et immunitaire des poissons, et d'identifier les mécanismes physiologiques et biochimiques responsables pour une telle modulation.

* * * * *

Étalement du frai chez l'omble chevalier

Responsable du projet : Céline Audet, Institut des sciences de la mer, UQAR

Collaborateur externe : Joël de la Noüe, Université Laval

L'étalement du frai chez l'omble chevalier en modifiant la photopériode représenterait

un avantage important pour les éleveurs. L'objectif de ce projet est de déterminer s'il est possible de modifier la période de frai de l'omble chevalier et de déterminer si cela entraîne des conséquences néfastes sur la qualité des gamètes et de la croissance de ces poissons.

Claude DANIEL

Contribution des voies d'alloréactivité directe et indirecte aux antigènes de classe II du CMH dans le processus de rejet de greffes

La reconnaissance d'antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) hétérologues par les lymphocytes T, phénomène appelé alloréactivité, est essentielle à l'initiation de la réponse immunitaire responsable du rejet de greffes lors de transplantations. L'alloréactivité indirecte correspond à la voie classique de présentation d'antigène. La molécule du CMH allogénique est dégradée et les peptides de cette molécule sont présentés aux lymphocytes T du receveur dans un contexte autologue (restriction au soi). L'alloréactivité directe, quant à elle, correspond à la reconnaissance directe de la molécule du CMH allogénique par les lymphocytes T du receveur.

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'alloréactivité directe dans le processus de rejet aigu. Cependant, l'étude du rôle de la voie d'alloréactivité indirecte dans le processus de rejet a été longtemps négligée. Des travaux récents suggèrent que cette dernière serait tout aussi importante, en particulier au niveau du rejet chronique sur lequel les immunosuppresseurs utilisés cliniquement ont peu d'effet.

Notre programme de recherche vise à déterminer *in vivo* les mécanismes d'activation des voies d'alloréactivité directe et indirecte et leurs contributions dans le rejet de greffes aigu et chronique. Nous avons établi un modèle d'étude de l'alloréactivité chez la souris en démontrant qu'un clone T CD4+, restreint par l'antigène H-2 I-Ek et spécifique pour un peptide de l'hémoglobine (Hb), est également alloréactif contre l'antigène H-2 I-Ep. D'un point de vue moléculaire, la réactivité normale de ce clone contre l'épitope Hb présenté dans un contexte du soi (I-Ek) est analogue à une réaction d'alloréactivité indirecte.

En collaboration avec le Dr Paul Allen (Washington University), nous utilisons un système de souris transgéniques pour analyser les mécanismes d'alloréactivité directe (I-Ep) et indirecte (peptide Hb/I-Ek) aux antigènes de classe II due à une même cellule T. Des croisements entre les différentes lignées de souris utilisées permettent d'étudier le rôle de chaque mécanisme, de façon individuelle ou combinée. Nous évaluons également l'effet de peptides antagonistes de l'alloréactivité directe ou indirecte sur le rejet de greffes. Finalement, ces études sont effectuées autant dans un contexte d'analyse de la réponse de rejet aigu que celle de rejet chronique, qui demeure encore aujourd'hui un des principaux problèmes reliés à la transplantation d'organes.

Laboratoire d'histocompatibilité

Ce laboratoire, créé il y a plus de 25 ans, assure, au sein d'un réseau de trois laboratoires appelé Québec-Transplant, le service de typage immunologique des tissus, en vue d'établir la compatibilité entre donneurs et patients en attente d'une greffe d'organe. Ce service est disponible 24 heures sur 24. Les tests sont effectués pour les greffes de rein, de cœur, de cornée, de poumon et de pancréas. Divers tests de typage moléculaire à la fine pointe ont été récemment ajoutés aux tests sérologiques classiques.

* * * * *

<i>François DENIS</i>

Mécanismes moléculaires de l'apoptose

L'apoptose est un phénomène naturel dans lequel une cellule se suicide en réponse à un dommage ou à un signal provenant de l'extérieur. L'apoptose fait partie intégrante du développement de tout organisme pluricellulaire et plusieurs pathologies sont reliées à des défauts d'apoptose tels le cancer, des désordres neurologiques (Alzheimer, Parkinson) et les maladies auto-immunitaires. Il a été récemment démontré que l'apoptose est médiée par des protéases nommées caspases et mes travaux consistent à comprendre comment les caspases sont régulées au niveau de leur expression, de leur conversion à la forme active et, enfin, quels substrats sont reconnus pour orchestrer la mort cellulaire.

Apoptose et contrôle du rejet de greffes

Collaborateurs internes : Claude Daniel
Denis Girard

La transplantation d'organes permet de sauver des vies, mais la reconnaissance des greffes par le système immunitaire peut mener au rejet, ce qui nécessite l'utilisation d'immuno-suppresseurs ayant des effets secondaires considérables. Les sites "immuno-privilegiés" sont protégés du système immunitaire grâce à l'expression de molécules qui induisent l'apoptose des cellules tentant d'y pénétrer. Puisque cette propriété naturelle pourrait permettre l'acceptation d'organes non apparentés, nous voulons définir les mécanismes moléculaires impliqués dans les phénomènes d'immunoprivilège et développer des solutions thérapeutiques concrètes.

* * * * *

Superantigènes rétroviraux, comme agents thérapeutiques

En parallèle, nous nous intéressons aux superantigènes rétroviraux en tant qu'immuno-modulateurs. Les superantigènes exercent des effets puissants sur le système immunitaire, causant la stimulation, l'anergie ou l'apoptose des cellules T. Puisque les maladies auto-immunitaires sont causées par une attaque du système immunitaire envers le soi, l'utilisation des superantigènes pourrait permettre d'éliminer les cellules auto-réactives et, ainsi, fournir une thérapie pour la sclérose en plaques, le lupus érythémateux, l'arthrite et le diabète.

* * * * *

Albert DESCOTEAUX

Mécanismes moléculaires d'activation du macrophage

Le macrophage joue un rôle important dans la réponse immunitaire grâce à son potentiel anti-microbien et anti-tumoral et à sa capacité à stimuler l'activité des lymphocytes T. Ces fonctions du macrophage ne sont pas constitutives, étant plutôt acquises (activation) en présence de molécules activatrices, telles des cytokines ou des molécules d'origine microbienne. En se liant à un récepteur à la surface d'un macrophage au repos, ces molécules activatrices stimulent des cascades biochimiques spécifiques, aussi appelées voies de signalisation intracellulaires, qui sont requises pour l'expression de gènes et la synthèse protéique. Cette série d'événements intracellulaires culmine en l'acquisition de phénotypes permettant au macrophage de jouer son rôle dans la réponse immunitaire. L'objectif à long terme de mon programme de recherche est une meilleure compréhension, au niveau moléculaire, des mécanismes d'activation du macrophage. Cette connaissance est un pré-requis essentiel pour le développement de nouvelles approches pharmacologiques basées sur la manipulation sélective des voies de signalisation intracellulaires du macrophage afin de stimuler le système immunitaire.

Pour l'étude des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'activation du macrophage, nous avons choisi de concentrer nos efforts sur le rôle d'une famille de sérine/thréonine kinases, appelée *protein kinase C* (PKC). On sait que les PKC en général jouent un rôle clé dans la signalisation intracellulaire et la régulation de l'expression génique. Un de nos objectifs consiste à déterminer le rôle précis que jouent les différents membres de la famille des PKC dans (i) la réponse macrophage à des molécules d'origine microbienne et (ii) la phagocytose.

Nous nous intéressons aussi à l'interaction, au niveau moléculaire, entre le parasite *Leishmania* et le macrophage. Bien que l'intérieur d'un macrophage semble à prime abord un milieu très inhospitalier, de nombreux microbes (incluant virus, bactéries et

protozoaires) ont choisi d'y élire résidence avec succès. Évidemment, ces microbes ont dû développer des stratégies leur permettant de déjouer ou manipuler la réponse immunitaire de l'hôte. Une de ces stratégies consiste à moduler en leur faveur les voies de signalisation intracellulaires du macrophage. Puisque le parasite *Leishmania* interfère avec les PKC et l'activation du macrophage, l'étude des mécanismes sous-jacents nous permettra de mieux comprendre la régulation des fonctions du macrophage.

Dans le macrophage, *Leishmania* se multiplie à l'intérieur d'une vacuole appelée phagolysosome. En utilisant des mutants de virulence génétiquement définis, nous avons observé que *Leishmania* possède la capacité de moduler la biogenèse de sa vacuole lors de l'établissement de l'infection. Nous prévoyons que la détermination de la composition moléculaire des vacuoles induites par des mutants de virulence contribuera à élucider et comprendre des problèmes fondamentaux de pathogénèse microbienne.

* * * * *

Mécanismes immunitaires de la résistance aux cancers et aux infections et du rejet des greffes d'organes

Collaborateurs internes : Mathieu Cellier
Claude Daniel
Pascale Duplay

Subvention d'équipements pour l'établissement de laboratoires étudiant ces mécanismes.

* * * * *

Pascale DUPLAY

Rôle de la tyrosine phosphatase CD45 dans l'activation des lymphocytes T

La reconnaissance d'un antigène, présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface d'une cellule présentatrice de l'antigène, est la fonction majeure des lymphocytes T. Selon l'état d'activation ou de maturation du lymphocyte T, cette reconnaissance mène à différentes réponses biologiques telles la prolifération, la sécrétion de cytokines, l'inactivation fonctionnelle (anergie) ou encore l'apoptose. Un même récepteur, le récepteur à l'antigène des lymphocytes T (ou TcR), est à l'origine de cette variété de réponses. L'interaction TcR-antigène/CMH mène dans tous les cas, et en quelques secondes, à la phosphorylation, sur leurs résidus tyrosine, de protéines membranaires ou cytoplasmiques, activant ainsi différentes cascades de signalisation.

L'importance des phénomènes de phosphorylation dans l'activation des lymphocytes T est clairement établie. Cependant, l'induction de phosphotyrosines suite à l'engagement du TcR est un phénomène transitoire, montrant que des phosphatases seraient impliquées dans le retour à l'état basal. Cet aspect de la régulation de la phosphorylation est encore mal connu. Outre cet effet "inhibiteur", les tyrosines phosphatases jouent aussi un rôle activateur, dans la mesure où elles peuvent déphosphoryler des sites régulateurs négatifs. C'est le cas par exemple de la phosphatase CD45, la mieux caractérisée, et qui joue un rôle prépondérant dans l'efficacité du signal par le TcR. Ce projet a pour but de clarifier le mécanisme d'action d'une tyrosine phosphatase cruciale dans la signalisation par le TcR : CD45.

L'un des mécanismes d'action bien connu de CD45 dans l'amplification du signal par le TcR est de déphosphoryler un résidu tyrosine C-terminal sur Lck ou Fyn, ayant pour conséquence d'activer ces kinases. Outre son rôle dans l'activation des kinases de la famille *src*, divers éléments suggèrent que CD45 puisse exercer son rôle d'amplificateur du signal du TcR par d'autres mécanismes. Nous avons récemment montré que dans des cellules T Jurkat CD45^{-/-}, le fait d'exprimer la kinase Lck de manière constitutivement active (se passant donc de l'étape d'activation par CD45) ne suffisait pas à restaurer complètement le signal par le TcR. D'autre part, il a été montré que, dans des cellules Jurkat, la dimérisation de CD45 (induite par l'addition d'EGF à des cellules exprimant une chimère EGFR/CD45) abolissait l'influx calcique initié par l'oligomérisation du TcR. Ceci indique que CD45 est aussi nécessaire dans une phase plus tardive de la réponse. CD45 pourrait donc jouer un rôle en aval de l'activation de Lck, comme par exemple celui de molécule adaptatrice, recrutant des molécules importantes dans la transmission du signal du TcR. Ce rôle de molécule adaptatrice pourrait être couplé à son activité enzymatique, assurant ainsi la déphosphorylation de nouveaux substrats, différents des kinases de la famille *src*. A l'opposé, l'activité adaptatrice de CD45 pourrait être complètement indépendante de son activité enzymatique. Ce projet s'attache donc à :

- 1- Mieux définir comment CD45 participe aux cascades de signalisation induites par stimulation du TcR, et ce en aval des kinases de la famille *src*.
- 2- Déterminer l'importance de chacun des domaines de la molécule CD45 et de son activité enzymatique dans cette fonction "adaptatrice".
- 3- Identifier de nouvelles molécules se liant à CD45, par des approches biochimiques et génétiques, et évaluer leur rôle dans la transmission du signal initié par le TcR.

* * * * *

Rôle des récepteurs Ly-49 et de la molécule DAP-12 dans la transduction des signaux des cellules NK murines

Collaborateur interne : Suzanne Lemieux

Une nouvelle famille de récepteurs inhibiteurs, les récepteurs à ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*), a été récemment identifiée. Ces récepteurs possèdent dans leur portion intracytoplasmique un ou plusieurs motifs possédant une tyrosine dont la séquence consensus est la suivante: [(I/L/V)XYXX(L/V)]. Les récepteurs à ITIM sont présents à la surface de différentes cellules hématopoïétiques (cellules B, T, NK, mastocytes et macrophages) et transmettent des signaux qui régulent négativement l'activation cellulaire. De façon surprenante, il existe pour tous ces récepteurs inhibiteurs, des formes activatrices très homologues dans leurs domaines extracytoplasmiques mais ne possédant pas d'ITIM dans leurs domaines intracytoplasmiques. Les règles gouvernant l'expression des isoformes inhibitrices ou activatrices n'ont pas encore été élucidées. La fonction de ces isoformes dépend vraisemblablement de leur co-association avec d'autres molécules.

Les récepteurs Ly-49 appartiennent à cette famille de récepteurs à ITIM. Ils sont exprimés dans les cellules NK et dans les cellules T NK1+. Neuf membres de la famille ont été identifiés (Ly-49A-I). Chez la souris, ce sont les seuls récepteurs capables de lier les molécules du CMH I qui ont été caractérisées fonctionnellement jusqu'à présent. Le pontage des récepteurs Ly-49 peut délivrer un signal négatif et/ou un signal positif à la cellule NK, selon le récepteur Ly-49 considéré. Bien que très homologues, les neuf membres de la famille Ly-49 possèdent des séquences uniques : la présence d'un acide aminé chargé positivement dans le domaine transmembranaire n'est observée que pour certains membres de la famille Ly-49 et le nombre de sites de phosphorylation sur tyrosine présent dans la partie intracytoplasmique varie de zéro à deux selon le récepteur Ly-49 considéré.

Récemment, DAP-12, une molécule capable d'interagir avec un récepteur d'activation des cellules NK a été identifiée chez l'homme. Cet homodimère s'associe de façon non covalente par l'intermédiaire d'un résidu chargé négativement présent dans sa partie transmembranaire. L'homologue murin a été cloné et son association avec les récepteurs Ly-49D et Ly-49H a été rapportée. Par contre son association avec Ly-49C, récepteur possédant une charge positive dans sa portion transmembranaire, n'a pas été étudiée. De plus, très peu d'informations sont disponibles sur les mécanismes par lesquels DAP-12 transmet à la cellule un signal d'activation.

Nous proposons donc : d'identifier les molécules qui interagissent avec un récepteur Ly-49 donné et analyser l'influence de la phosphorylation sur tyrosine sur ces interactions; de déterminer la contribution respective des domaines cytoplasmique et transmembranaire de Ly-49 dans la réponse de la cellule; d'étudier le rôle de DAP-12 dans la transduction des signaux.

Rôle de la tyrosine phosphatase TC-PTP dans l'activation et le développement des cellules T

Collaborateur externe : Michel Tremblay, Université McGill

La protéine tyrosine phosphatase, T cell-PTP ou TC-PTP, est exprimée dans la majorité des tissus. Cependant, cette phosphatase est retrouvée en quantité plus importante dans les lymphocytes, ce qui suggère que cette phosphatase pourrait jouer un rôle important dans la fonction des lymphocytes. Le Dr Michel Tremblay a récemment montré que des souris déficientes pour l'expression de TC-PTP (souris TC-PTP^{-/-}) présentaient des défauts importants dans la lymphopoïèse des cellules B et l'érythropoïèse. Chez ces souris, par contre, le développement des macrophages et des cellules T paraît normal. L'inactivation de TC-PTP touche aussi de façon importante les fonctions des lymphocytes T et B puisque des cellules spléniques TC-PTP^{-/-} ne répondent plus *in vitro* à des mitogènes. Il est donc important d'examiner le rôle de TC-PTP dans l'activation des lymphocytes. Ces souris représentent un modèle de choix pour étudier ce point. En collaboration avec Michel Tremblay, nous avons entrepris d'étudier la participation de TC-PTP dans la fonction et la signalisation des lymphocytes T et des thymocytes. Ce projet s'attache à : étudier la participation de TC-PTP aux cascades de signalisation induites par stimulation du TcR et définir l'étape à laquelle cette phosphatase joue un rôle et à analyser l'importance de cette phosphatase au cours de la maturation des thymocytes.

* * * * *

Alain FOURNIER

Synthèse et caractérisation biologique des récepteurs de l'endothéline au moyen d'analogues synthétiques

Ce projet de recherche a pour but d'élucider les exigences structurales des récepteurs de l'endothéline (ET) et d'établir le mécanisme d'action de ce peptide dans le contrôle du système cardio-vasculaire. Nous comptons donc au cours des prochaines années poursuivre une étude de structure-activité afin de développer des analogues spécifiques à chacun des sous-types de récepteur de l'endothéline. Nous proposons aussi de mettre au point des inhibiteurs de l'enzyme de conversion du précurseur de ET. Ces dérivés peptidiques seront aussi utilisés pour l'assemblage d'une matrice d'affinité pour l'isolation de l'enzyme de conversion. Finalement, nous évaluerons au moyen de bioessais spécifiques, les effets biologiques et le mécanisme d'action de ET dans la modulation du tonus vasculaire.

* * * * *

Michel FOURNIER

Immunotoxicité de l'environnement : problématique générale

Un xénobiotique peut, par diverses voies, intoxiquer un organisme et ainsi diminuer son système immunitaire et ses mécanismes de résistance ; celui-ci peut alors devenir plus susceptible à des infections. Nous avons élaboré un programme de recherche dans le but d'étudier cette question de plus en plus cruciale. Il s'agit tout d'abord d'évaluer les effets de toxiques modèles sur la plupart des composantes du système immunitaire. Les substances étudiées appartiennent aux pesticides de l'environnement, à savoir : les insecticides (organo-chlorés, organophosphorés et carbamates), les herbicides et les métaux lourds (particulièrement le cadmium et le mercure). Un certain nombre de produits pharmaceutiques ou d'agresseurs physiques ont aussi été considérés. Le premier volet des recherches consiste à étudier le potentiel immunotoxique de ces composés dans des modèles murins, afin de mettre en évidence des marqueurs de toxicité applicables à la faune ou à l'humain. C'est dans le cadre de la recherche sur les mécanismes de toxicité de ces produits que notre laboratoire a particulièrement contribué au domaine des perturbateurs endocriniens. En effet, plusieurs de ces substances peuvent exprimer une toxicité sur les composantes du système immunitaire par l'intermédiaire de médiateurs provenant des systèmes endocrinien, reproducteur ou nerveux. De plus, plusieurs des cellules du système immunitaire, possédant des récepteurs membranaires ou nucléaires pour différentes hormones, peuvent voir leur fonctionnement affecté directement par la fixation des perturbateurs endocriniens à ces récepteurs.

Le deuxième volet de ces travaux se situe sur le plan de la vérification des données obtenues au laboratoire, chez des espèces de terrain dans les conditions naturelles d'exposition. Pour ce faire, des travaux touchant plusieurs espèces fauniques se poursuivent dont certain en collaboration avec des chercheurs de l'INRS et d'autres institutions (Réseau canadien des centres de toxicologie, Ministères provinciaux et fédéraux, INRS, US EPA, Fonds mondial pour la nature, etc.). Ainsi, la compétence immunitaire de différentes espèces exposées à des toxiques soit dans des situations contrôlées (vison, canard morillon, omble chevalier, ver de terre, etc.) soit directement dans la nature (phoque commun, béluga, balbuzard) est vérifiée. Pour plusieurs espèces, les résultats de terrain peuvent être confirmés avec des expositions *in vitro* (myes, choquemort, etc.). Cette dernière approche permet d'ailleurs d'évaluer les mécanismes d'actions des contaminants de l'environnement. Ces travaux impliquent des collaborations dans plusieurs grands projets internationaux (ours polaire dans l'Arctique, beluga dans l'Arctique et le St-Laurent, populations d'alligators et de tortues en Floride).

Pour l'humain nous nous intéressons plus particulièrement aux effets sur la santé de l'exposition aux aliments contaminés. Ces travaux s'appliquent principalement aux

humains consommant des produits de la chasse ou de la pêche, ou dont les sources alimentaires dépendent, en très grande partie de la nature. Plus récemment, notre laboratoire a aussi abordé la question des risques à la santé que pose le transport de contaminants associés à des particules aéroportées.

* * * * *

Denis GIRARD

Interactions interleukine-15 et neutrophiles

Collaborateur externe : Marco A. Cassatella, Université de Vérone, Italie

Ce projet vise à élucider le rôle de l'interleukine-15 (IL-15) dans la réponse inflammatoire et d'en élucider son mode d'action. Nous utilisons une approche *in vitro* en utilisant des neutrophiles fraîchement isolés à partir du sang de donneurs sains ainsi qu'une approche *in vivo* où les neutrophiles sont isolés à partir d'un modèle inflammatoire animal, la formation d'une poche d'air chez des rongeurs. Nous utilisons différentes souches de souris. Plus particulièrement, nous voulons établir quelle voie de signalisation Jak-Stat est utilisée par l'IL-15 et tentons d'élucider comment cette cytokine retarde l'apoptose des neutrophiles.

* * * * *

***Viscum album* agglutinine-I (VAA-I) et activation des neutrophiles**

Collaborateur externe : Katarina Hostanska, Hôpital universitaire de Zurich

Ce projet a pour principal objectif d'élucider le mode d'action de la VAA-I, une lectine de plante ayant de puissants effets immunomodulateurs. En particulier, nous avons démontré que cette lectine est un puissant inducteur d'apoptose chez les neutrophiles humains. Nous en sommes présentement à élucider son mode d'action car cette lectine possède d'intéressantes propriétés anti-tumorales et pourrait être utilisée pour éliminer les neutrophiles dans un état inflammatoire.

* * * * *

Cytosquelette, caspases et apoptose induite et spontanée

Collaborateur externe : David J. Kwiatkowski, Laboratoire de génétique
Brigham & Women's Hospital, Boston

Il s'agit d'un projet que nous avons récemment débuté qui vise à élucider le rôle des caspases dans la dégradation des protéines du cytosquelette puisque nous avons démontré que la gelsoline, une protéine des microfilaments, était dégradée autant durant l'apoptose spontanée que dans celle induite par la VAA-I.

* * * * *

POPs et inflammation

Co-responsable : Philippe A. Tessier, Université Laval

Ce projet a pour objectif d'établir si certains contaminants environnementaux peuvent induire des phénomènes inflammatoires. Nous étudions leurs rôles et effets chez les neutrophiles humains ainsi que dans le modèle animal inflammatoire, le modèle murin de la poche d'air. Nous voulons savoir si les neutrophiles répondent aux polluants de façon similaire ou tout à fait contraire à une stimulation physiologique induite par certaines cytokines.

* * * * *

Toxaphène et santé humaine

Chercheur responsable : Jean-Pierre Gagné, Université du Québec à Rimouski

Co-responsables : Denis Girard, INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine
Catherine Couillard, Institut Maurice Lamontagne
Michel Lebeuf, Institut Maurice Lamontagne
Charles Roberge, Association du cancer de l'Est du Québec
Gary Stern, Institut Maurice Lamontagne

Ce projet représente un volet d'un projet de groupe où notre participation consiste à évaluer comment le toxaphène, un contaminant environnemental important, pourrait altérer la santé humaine. Particulièrement, nous étudions comment il peut moduler les réponses physiologiques des neutrophiles et macrophages humains tout en tentant d'élucider son mode d'action.

* * * * *

Immunotoxicologie et neutrophiles

Ce projet vise à sensibiliser la communauté scientifique à l'utilisation des neutrophiles comme cible importante aux xénobiotiques incluant les contaminants environnementaux dans des études d'immunotoxicologie. Parallèlement, nous voulons évaluer et élucider les propriétés pro-inflammatoires des contaminants.

* * * * *

Sulfite de sodium (Na₂SO₃) cellules pulmonaires A549 et neutrophiles

Il s'agit d'un projet voulant démontrer le rôle important des neutrophiles dans une réponse inflammatoire pulmonaire induite par un polluant de l'air, le sulfite de sodium. Nous avons démontré que ce polluant possède des propriétés pro-

inflammatoires en stimulant certaines fonctions des neutrophiles et des cellules A549. Nous en sommes à établir le rôle des molécules d'adhésion dans l'interaction neutrophiles/A549 car nous avons démontré que le Na₂SO₃ augmente l'adhésion des neutrophiles sur ces cellules, les premières à être en contact avec le polluant.

* * * * *

Mark GOLDBERG

Cancer du sein

Collaborateurs externes : Nancy Mayo, Université McGill
John Vena, SUNY, Buffalo, NY

Je participe à trois études. La première, pour laquelle je suis le chercheur principal, est une étude cas témoins. Le but principal de cette étude est de déterminer s'il y a des expositions chimiques et physiques dans le milieu professionnel qui sont associées au cancer du sein chez les femmes postménopausées. À ce jour, environ 1,300 sujets ont été recrutés dans l'étude. La première phase du travail a consisté en une collecte de données et elle a pris fin en juin 1998. La deuxième phase du projet est en cours et consiste à compléter l'encodage des expositions et les analyses statistiques.

La deuxième étude est menée en collaboration avec la professeure Nancy Mayo (chercheuse principale) de l'Université McGill. L'objectif de ce projet est de déterminer la distribution du temps alloué aux différentes procédures et traitements pour le cancer du sein dans la province de Québec entre 1979 et 1999. Il nous est possible d'étudier les tendances séculaires ainsi que les variations du temps d'attente dans la province. Ce projet est important puisqu'il vise à s'assurer que les services nécessaires aux femmes atteintes soient rendus dans un délai raisonnable. Évidemment, ce projet est particulièrement pertinent étant donné le climat de coupures importantes imposées par le système de santé.

La troisième étude sera menée en collaboration avec le professeur John Vena de SUNY, Buffalo, New York. Les objectifs sont les mêmes que ceux de l'étude de Montréal, sauf que cette étude comprend des femmes préménopausées et postménopausées. Nous utilisons des données obtenues dans le cadre d'une étude cas témoins déjà complétée à Buffalo. La démarche de cette étude consiste à faire la traduction des descriptions d'emplois au niveau des expositions (par notre équipe d'hygiénistes industriels et de chimistes) et de faire les analyses statistiques. Le projet a débuté en octobre 1998.

* * * * *

Pollution de l'air

Collaborateur externe : John C. Bailar III, Université de Chicago

J'ai deux vastes études en cours. L'objectif de ce projet, pour lequel je suis le co-chercheur principal avec le professeur John C Bailar III, Université Chicago, est de déterminer s'il y a des sous-groupes dans la population générale qui sont susceptibles de développer des problèmes de santé à court terme à cause de la pollution de l'air.

L'autre projet, commencé en 1998, est extrêmement important pour la santé publique puisque les standards de qualité de l'air sont basés principalement sur les résultats de ces deux études. Le but de ce projet est de déterminer si les analyses qui étaient déjà publiées par les auteurs originaux sont exactes (l'étape de vérification) et de développer de nouvelles analyses pour mieux comprendre les associations. Ce projet est administré par l'Université d'Ottawa. Nous envisageons que le projet durera entre trois et cinq ans.

* * * * *

<i>Claude HAMELIN</i>

Étude génétique du cytomégalo­virus humain

Collaborateurs internes : Peter Tijssen, INRS-Institut Armand-Frappier –
Microbiologie et Biotechnologie
François Shareck, INRS-Institut Armand-Frappier –
Microbiologie et Biotechnologie

Trois mutants de température du cytomégalo­virus humain (HCMV ts), affectés au niveau de la synthèse d'une protéine précoce-immédiate (IE), ont été isolés et étudiés dans notre laboratoire. Les mutants ts446 et ts504 sont déficients dans la production de certaines isoformes des protéines IE1 et IE2, essentielles à la réplication virale. Le mutant ts504 produit, en outre, une protéine aberrante de 150 kDa; alors que le mutant ts486 ne produit aucune protéine IE fonctionnelle. Des expériences de sauvetage de marqueurs nous ont permis de situer les trois mutations sur le fragment *Hind* III-E de l'ADN HCMV qui contient, entre autres, le bloc complet des gènes IE majeurs (IE1/2, IE3 et IE4) et leur promoteur. En sous-clonant et séquençant cette région de l'ADN viral, tant sauvage que mutante, nous avons pu déterminer la position exacte et connaître la nature précise de chacune des mutations. L'expression des protéines précoces-immédiates du HCMV étant liée au degré de différenciation de la cellule hôte, nous avons alors vérifié par hybridation de type Northern et immunobuvardage de type Western l'expression de ces protéines par les souches mutantes dans des lignées cellulaires avec différents degrés de différenciation (Caco-2, IAFP-1, AV3, THP-1 et U-937), en présence ou non d'esters de phorbol. Les résultats obtenus montrent une expression aberrante de certaines de ces protéines à température restrictive, variant selon la lignée cellulaire utilisée et résultant

probablement de l'accumulation de ces protéines non fonctionnelles, normalement autorégulatrices. Ces mêmes résultats font également apparaître l'épissage différentiel du gène IE1/2 comme étant un facteur décisif dans la permissivité de la cellule. De telles découvertes sont attribuables au fait que les souches HCMV ts (que nous sommes les seuls à posséder) nous permettent d'étudier la synthèse et les fonctions des protéines précoces-immédiates lors de l'infection en prenant le virus dans son ensemble, plutôt qu'en utilisant certains gènes et promoteurs séparément comme dans la plupart des travaux actuels. Ces souches mutantes pourraient également s'avérer fort utiles dans l'étude de la latence et de la réactivation du HCMV, une fonction très méconnue en dépit de sa grande importance médicale.

* * * * *

Édouard KOUASSI

Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT1A de la sérotonine sur les lymphocytes

Collaborateur interne : Suzanne Lemieux

Collaborateurs externes : Paul Albert, Institut de recherche en neurosciences, Ottawa
Elliot Drobetsky, Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital
Maisonneuve-Rosemont

Nous avons montré que les lymphocytes T et B expriment l'ARNm et la protéine du récepteur 5-HT1A, et ceux-ci sont augmentés dans les cellules activées. Ces résultats permettent de mieux connaître les bases moléculaires de l'action de la sérotonine sur les cellules du système immunitaire. Nous avons démarré une étude des effets de la sérotonine sur les cellules NK.

* * * * *

Altérations neuroimmunologiques lors de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat

Collaborateurs externes : Patrick Du Souich, Université de Montréal

Jeanne Teitelbaum, Centre de recherche Guy-Bernier,
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Nous avons montré que les altérations hématologiques et immunologiques induites dans un modèle d'ischémie cérébrale unilatérale chez le rat sont latéralisées.

* * * * *

Immunotoxicité du mercure

Collaborateurs internes : Jacques Bernier
Michel Fournier
Denis Girard

Nous avons montré que les effets cytotoxiques du chlorure de méthylmercure sont associés à la mobilisation du calcium intracellulaire et à la diminution du potentiel de membrane des mitochondries.

* * * * *

Identification de substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire

Collaborateurs externes : Doudou Ba, Mounirou Ciss, Issakha Diallo, Aminata Sall-Diallo, Alioune Dièye, Université Cheikh Anta Diop de Dakar
Jean-Pierre Revillard, Université Lyon 1.
Pierre Ayotte, Éric Dewailly, Reynald Roy, Université Laval
Gaétan Carrier, Université de Montréal
Michel Panisset, Université McGill

Nous avons organisé un colloque international au mois d'avril 2000 sur l'évaluation des niveaux d'exposition aux pesticides au Sénégal, et leur impact sur l'immunité.

* * * * *

Suzanne LEMIEUX

Les récepteurs fonctionnels des cellules NK

Les cellules NK (Natural Killer) sont des leucocytes impliqués dans la résistance contre le cancer et les maladies infectieuses ainsi que dans le rejet des greffes de moelle osseuse. L'activité cytotoxique de ces cellules est contrôlée par deux types de récepteurs membranaires à activité antagoniste. Leur engagement par des ligands naturels ou des anticorps monoclonaux engendre des signaux d'activation ou d'inhibition selon l'identité du récepteur impliqué. Certains de ces récepteurs se lient à des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présents à la surface de la majorité de nos cellules. Alors que les lymphocytes T sont activés par la reconnaissance du non-soi, les cellules NK sont au contraire tenues en échec par la reconnaissance des protéines du soi que sont les molécules CMH-I. Le choix pour une cellule NK de détruire ou d'épargner une cellule cible dépend de la balance entre les signaux opposés qu'elle aura reçus. En général, les signaux d'inhibition, qui désamorcent la machinerie lytique des cellules NK, dominent les signaux d'activation. Les cellules normales sont donc protégées de la destruction par les cellules NK en autant qu'elles expriment en quantité suffisante l'ensemble complet des ligands des récepteurs d'inhibition. La réduction de l'expression des molécules CMH-I ou leur modification, un phénomène courant lors d'infections virales ou de la croissance d'une tumeur, diminue ou parfois même annule l'interaction des

récepteurs d'inhibition avec leurs ligands naturels et laisse ainsi la cellule cible vulnérable à l'activité lytique des cellules NK. Celles-ci ont donc comme fonction de vérifier l'intégrité des cellules de l'organisme et d'éliminer les cellules anormales potentiellement dangereuses.

Au cours des dernières années, un nombre croissant de récepteurs impliqués dans la reconnaissance des cellules cibles ont été identifiés sur les cellules NK humaines et des rongeurs. Chez la souris, la majorité des récepteurs d'inhibition des cellules NK sont codés par une famille de gènes appelée Ly49 qui compte également des gènes de récepteurs d'activation. La distribution cellulaire et l'activité fonctionnelle de plusieurs membres de cette famille de protéines membranaires sont encore inconnues faute de réactifs appropriés pour les étudier. Le fait qu'il s'agisse de molécules très homologues complique la sélection d'anticorps qui soient spécifiques d'un seul récepteur. Nous utilisons présentement une banque de phages recombinants exprimant des peptides caractéristiques de divers récepteurs comme mode de criblage pour la sélection de nouveaux réactifs qui sont requis pour que puisse être complétée l'étude de ces molécules qui règlent le fonctionnement des cellules NK.

D'autres travaux en cours concernent la caractérisation des signaux engendrés par l'engagement des récepteurs Ly49 avec leur ligands de même que des conditions qui modulent leurs propriétés. Comme plusieurs récepteurs se lient à un grand nombre de ligands, l'intensité des signaux qu'ils peuvent transmettre devrait varier en fonction de plusieurs paramètres. Ainsi, l'identité de la molécule à laquelle se lie un récepteur, son affinité pour un ligand particulier et la densité relative des récepteurs et ligands concernés sont autant de variables potentiellement critiques. Nous nous intéressons également au rôle des cellules exprimant des récepteurs Ly49 particuliers dans le contrôle d'infections virales. Enfin, nous étudions la modulation de l'expression cellulaire de ces récepteurs par des cytokines qui sont des médiateurs produits par plusieurs types de cellules dont celles du système immunitaire. Une connaissance approfondie de la structure, des fonctions et de la régulation des récepteurs de cellules NK devrait éventuellement permettre d'accroître l'efficacité des cellules NK dans l'élimination des cellules tumorales ou infectées par des virus.

* * * * *

Daniel OTH

Influence de bactéries et de produits bactériens retrouvés dans le yogourt, sur le système immunitaire

Neuf souches de bactéries lactiques pouvant être ajoutées au yogourt, ainsi que des exopolysaccharides (EPS) sécrétés par une de ces souches, sont présentement étudiées *in vitro* quant à leurs capacités de stimuler des cytokines soit inflammatoires

(TNF) soit « orientées » (IL-12) soit de type Th1 (IFN γ) soit de type Th2 (IL-4). Les cellules immunocompétentes utilisées viennent soit de la souris, soit de l'humain.

* * * * *

Influence des bactéries et de produits bactériens retrouvés dans le yogourt, sur la susceptibilité à l'apoptose de tumeurs du colon humaines

Les produits décrits dans le projet précédent sont étudiés quant à leur capacité de modifier le comportement de tumeurs du colon humain, en culture : expression de Fas (distinction entre forme membranaire et forme soluble) et de FasL, de p53, p21, production de TNF et d'IL-6.

* * * * *

Marie-Élise PARENT

La prévention représentant la meilleure arme contre le cancer, il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque de cette maladie. Bien que le rôle de certains facteurs environnementaux sur l'incidence du cancer soit établi, la contribution de l'environnement à l'étiologie de la plupart des cancers reste peu connue. Les activités de recherche en cours visent à évaluer, à l'aide des principes et méthodes propres à la recherche épidémiologique, si l'exposition à différents facteurs environnementaux joue un rôle dans l'apparition du cancer dans la population.

* * * * *

Risques de cancer dus aux expositions professionnelles

Nous poursuivons l'analyse des banques de données de notre Unité de recherche afin d'explorer la relation entre l'exposition à près de 300 substances professionnelles et plusieurs sites de cancer. Nous avons récemment évalué, entre autres, les risques de cancer du rein, du rectum, du colon, et de l'oesophage encourus par les individus exposés à différents agents chimiques dans leur environnement de travail. L'association entre l'exposition aux émissions de diesel et d'essence et le risque de cancer du poumon a reçu une attention particulière. D'autres groupes d'analyses portent sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition à l'amiante, tant dans l'environnement général que professionnel. Ces analyses permettront de mieux évaluer les risques de cancer lorsque le niveau d'exposition est relativement faible, tel que celui auquel la population générale est exposée.

Exposition aux téléphones cellulaires et cancer

L'utilisation de téléphones cellulaires connaît une croissance fulgurante au Canada et ailleurs dans le monde. On ignore toutefois si les radiations qui en émanent représentent un risque pour la santé. Dans ce contexte, le Centre international de recherche sur le cancer coordonne une vaste étude cas-témoins multi-centrique impliquant 13 différents pays qui vise à déterminer si l'utilisation des téléphones cellulaires, de même que l'exposition aux radio-fréquences à faibles doses qui en découle, peuvent promouvoir les risques de différentes formes de cancer, notamment les cancers du nerf acoustique, des glandes salivaires, du cerveau et la leucémie. Nous prenons en charge la composante montréalaise de cette étude. L'histoire d'utilisation de téléphones cellulaires et l'information sur les autres facteurs de risque seront obtenues principalement à l'aide d'un questionnaire détaillé administré à l'aide d'un ordinateur lors d'une entrevue avec les sujets. Cette étude est financée par les Instituts de recherche en santé du Canada.

* * * * *

Edouard POTWOROWSKI

Rôle de la medulla thymique

Les lymphocytes T participent à la reconnaissance des substances étrangères et à leur élimination sélective de l'organisme. L'apprentissage de ces fonctions complexes se fait dans le thymus, au contact de cellules qui forment la trame (ou "stroma") du thymus.

Le but de ce projet est d'élucider les interactions lympho-stromales au niveau du thymus, tant en ce qui a trait aux molécules impliquées dans les échanges de signaux intercellulaires, qu'en ce qui touche les modifications cellulaires résultant de ces interactions.

Nos efforts sont focalisés sur les intervenants des interactions lympho-stromales au niveau de la medulla thymique. Nous testons le résultat de ces interactions au niveau de la maturation sélective et de la sortie des thymocytes. Ces travaux utilisent des techniques d'immunologie cellulaire et moléculaire telles que la cytométrie de flux, l'hybridation *in situ*, les souris transgéniques et le clonage moléculaire.

Interactions cellulaires dans la leucomogénèse du thymus

Ce projet vise à élucider d'une part les mécanismes sous-jacents au développement de lymphomes thymiques induits par irradiations, et d'autre part les modes de prévention de tels lymphomes. Nous avons récemment démontré que les cellules

dendritiques du thymus pouvaient abroger le développement de lymphomes. Nos travaux focalisent sur les mécanismes sous-jacents à cette abrogation. Nous participons également aux travaux de l'équipe du professeur Yves St-Pierre sur les molécules régulatrices des métastases lymphomateuses.

* * * * *

Effet des toxiques environnementaux sur le développement du système immunitaire

Responsable du projet : Michel Fournier, INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine

Ces travaux font partie d'un projet d'équipe. Notre participation consiste à examiner au stade prénatal l'effet des toxiques sur le développement du thymus. Nous employons des cultures de thymus fœtaux pour ensuite examiner le développement des sous-populations de thymocytes par cytofluorométrie et l'architecture stromale par immunohistochimie.

* * * * *

<i>Jack SIEMIATYCKI</i>

Risques de cancer dus aux expositions professionnelles

Notre équipe a entrepris un important projet de recherche, basé sur une approche innovatrice, visant à décrire les associations entre un grand nombre d'expositions professionnelles et divers types de cancer afin de déterminer si certaines de ces expositions étaient cancérogènes. Cette large enquête cas témoins à Montréal nous a valu la réputation de chef de file dans la méthodologie des enquêtes en épidémiologie environnementale. Nous avons complété l'analyse des facteurs de risques pour le cancer de la vessie, pour le cancer de la prostate, et pour le mélanome de la peau. Nous achevons les analyses pour le cancer du poumon. Nous avons aussi complété des analyses sur la cancérogénicité d'une cinquantaine de substances chimiques. En plus des analyses sur les facteurs de risques en milieu de travail, nous avons aussi complété des analyses sur les risques de cancer liés au tabagisme et à la classe sociale.

* * * * *

Risques de cancer du poumon dus aux expositions professionnelles et autres expositions environnementales

Nous entreprenons une vaste étude cas témoins sur le cancer du poumon. Le projet étudiera la relation entre le cancer du poumon et plusieurs facteurs de risques: les

expositions professionnelles, le tabagisme passif, le radon domestique, l'environnement domestique, et des marqueurs de susceptibilité.

* * * * *

Le risque de mésothéliome chez les femmes des régions des mines d'amiante

Depuis quelques années, l'équipe de recherche en épidémiologie de l'INRS-Institut Armand-Frappier-Santé humaine mène des études sur le risque de cancer chez les femmes habitant les régions des mines d'amiante, notamment les agglomérations de Thetford Mines et d'Asbestos. Ces études nous renseignent sur trois aspects importants : d'abord, elles indiquent si la population de cette région a encouru des risques de cancer attribuables à l'exposition non professionnelle à l'amiante (une question d'importance pour ces populations); deuxièmement, elles indiquent si l'exposition environnementale à l'amiante chrysotile pose un risque de cancer à des niveaux d'exposition beaucoup plus faibles que ceux encourus par les différents groupes de travailleurs ayant fait l'objet d'études épidémiologiques dans le passé; troisièmement, ces études permettent de valider une méthodologie d'estimation de risque ("risk assessment") utilisée par l'Environmental Protection Agency (EPA) et d'autres agences chargées d'établir la réglementation. Ces études comportent un volet de recherche sur le cancer du poumon et un autre sur le mésothéliome. Celui sur le cancer du poumon a déjà fait l'objet d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine*.

Les objectifs généraux du volet mésothéliome consistent à :

- déterminer le risque de mésothéliome dans la population féminine des agglomérations de Thetford Mines et d'Asbestos;
- comparer ce risque avec le risque encouru ailleurs au Québec;
- comparer ce risque avec celui prédit par le modèle dose-réponse de l'EPA;
- évaluer la part de risque attribuable à l'exposition professionnelle, à l'exposition domestique et à l'exposition environnementale respectivement.

* * * * *

Yves ST-PIERRE

ICAM-1 in lymphoma metastasis

Collaborateur interne : Edouard F. Potworowski.

Analyse du rôle des isoformes d'ICAM-1 par l'utilisation de modèles *in vivo* générés par génie génétique.

* * * * *

Effect of MMP-9 deficiency on T cell leukemia

Collaborateur interne : Edouard F. Potworowski.

Collaborateur externe : G. Opdenakker, Université de Louvain, Belgique

Analyse du rôle de MMP-9 par l'utilisation de modèles *in vivo* générés par génie génétique.

* * * * *

Canadian Arthritis Network: "Arthritis: Bench to Bedside"

Collaborateur externe : Henri Ménard, Université McGill

Développement de la technique FASC à des fins diagnostiques dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

* * * * *

Régulation de la dissémination des lymphomes T

Collaborateur interne : Edouard F. Potworowski.

Développements de modèles *in vivo* pour l'étude du processus métastatique.

* * * * *

Mise au point de la Technique FASC (2^e partie)

Développements de la technique de FASC.

* * * * *

Développement d'un vaccin recombinant contre l'infection par le virus du syndrome reproducteur et respiratoire des porcs (SRRP)

Co-responsable: Serge Dea, INRS-Institut Armand-Frappier –
Microbiologie et biotechnologie

Développements d'un vaccin contre le virus SRRP.

Development of an experimental model for testing of anti-adhesion therapies

Collaborateur externe: Supratek Pharma.

Développements d'un modèle permettant de tester de nouvelles stratégies de thérapie génique.

* * * * *

Pierre TALBOT

Neuropathogenèse par les coronavirus humains

Collaborateur interne : François Denis

Collaborateurs externes : Jack Antel, Institut neurologique de Montréal, Université McGill

Neil Cashman, Institut neurologique de Montréal et Center for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto

Marc Tardieu, Service de neurologie, Université de Paris-Sud

Jia Newcombe, Institute of Neurology, London

Robert Day, Institut de recherches cliniques de Montréal et Université de Sherbrooke

Les coronavirus sont responsables du tiers des rhumes chez l'être humain et ont été associés à des maladies respiratoires plus graves comme l'asthme, des pneumonies et le syndrome de la mort subite du nourisson, des maladies entériques de types entérocolites nécrosantes, et des maladies neurologiques comme le Parkinson et la sclérose en plaques (SEP). Étant donné que le coronavirus murin provoque chez des souris génétiquement susceptibles une maladie chronique qui ressemble beaucoup à la sclérose en plaques chez l'être humain, notre hypothèse de travail est que les coronavirus humains pourraient être associés à des maladies neurologiques inflammatoires comme la SEP. Cette maladie neurologique démyélinisante inflammatoire de type autoimmunitaire affecte près de 12 000 Québécois, une fréquence de une personne sur 500 qui correspond à celle retrouvée dans d'autres régions nordiques comme la Scandinavie et le nord de l'Europe.

Nos travaux en cours consistent à : 1) caractériser l'infection persistante et l'évolution moléculaire des coronavirus humains dans des cultures de cellules neuronales et gliales humaines; 2) évaluer et caractériser la neuroinvasion des coronavirus humains dans le tissu cérébral humain par détection d'ARN viral en RT-PCR et hybridation *in situ*; 3) caractériser l'infection de cellules leucocytaires par les coronavirus humains comme voie possible de propagation vers le système nerveux central; 4) caractériser l'infection par les coronavirus humains de cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique du cerveau humain et d'astrocytes, microglies et oligodendrocytes en cultures primaires, 5) évaluer et caractériser l'activation par le coronavirus humain de la production de cytokines inflammatoires chimiokines, métalloprotéinases et oxyde nitrique par des lignées cellulaires et des

cultures primaires d'astrocytes et de cellules microgliales et enfin 6) démontrer et caractériser la réplication du coronavirus humain dans le système nerveux central de souris, afin de mettre au point un modèle animal d'étude de la neuropathogénèse par le coronavirus humain.

Au cours de la dernière année, nous avons démontré la persistance et adaptation moléculaire coronavirale en culture cellulaire de neurones et cellules gliales du système nerveux humain, l'activation de cellules gliales à produire des molécules inflammatoires suite à l'infection coronavirale, la persistance répandue du coronavirus humain dans le cerveau humain, la susceptibilité à l'infection coronavirale d'une lignée de cellules monocytaires et établi la susceptibilité de souris à l'infection par le coronavirus humain.

* * * * *

Caractérisation des réactions lymphocytaires croisées myéline-coronavirus dans la sclérose en plaques

Collaborateur interne : François Denis

Collaborateur externe : Pierre Duquette, Hôpital Notre-Dame, Montréal

La sclérose en plaques se caractérise par l'activation inexplicée de lymphocytes spécifiques à divers antigènes de la myéline, leur pénétration dans le système nerveux central et la destruction immunitaire de la gaine de myéline qui facilite normalement la transmission des influx nerveux. Notre hypothèse de travail est que l'infection par le coronavirus humain pourrait activer ces lymphocytes auto-réactifs chez des individus génétiquement pré-disposés à ce que ces lymphocytes reconnaissent des structures partagées entre des protéines coronavirales et d'autres de la myéline (mimétisme moléculaire). Ces lymphocytes activés pourraient migrer vers le système nerveux central en pénétrant la barrière hémato-encéphalique et être activés localement par une infection virale persistente et/ou la reconnaissance d'antigènes de la myéline. L'inflammation locale spécifique et non spécifique pourrait attaquer la gaine de myéline.

Ayant déjà montré des réactions lymphocytaires croisées entre un coronavirus humain et un antigène de la myéline, nous avons maintenant mis au point un protocole de production de clones de lymphocytes T humains et avons démontré de la présence de clones de lymphocytes T reconnaissant à la fois les coronavirus humains 229E ou OC43 et les protéines de la myéline MBP ou PLP dans le sang périphérique de patients atteints de la sclérose en plaques. Nous comptons maintenant caractériser les structures moléculaires partagées, vérifier si ces clones lymphocytaires migrent vers le système nerveux central et si ces réactivités immunologiques aberrantes sont spécifiques à la sclérose en plaques.

Au cours de la dernière année, nous avons effectué des progrès importants dans la caractérisation moléculaire des récepteurs T de clones de lymphocytes T humains et dans la reconstitution de ceux-ci dans des hybridomes murins.

* * * * *

Caractérisation des réactions lymphocytaires croisées myéline-coronavirus dans un modèle animal de la sclérose en plaques

Le coronavirus murin cause chez la souris et le rat une maladie neurologique inflammatoire qui rassemble plusieurs des caractéristiques de la sclérose en plaques chez l'être humain. Nous avons entamé un travail de caractérisation de l'activation de lymphocytes T spécifiques à la myéline du système nerveux qui, nous l'espérons, nous permettra, en parallèle avec les études cliniques décrites ci-haut, de caractériser les paramètres cellulaires et moléculaires de l'induction d'une maladie autoimmunitaire ressemblant à la sclérose en plaques par une infection coronavirale.

* * * * *

Mécanismes associés à l'infection persistante de cellules du système nerveux central par un virus neurotrope

Responsable du projet : Laurent Poliquin, Département des sciences biologiques,
UQAM

Plusieurs maladies neurodégénératives, dont la sclérose en plaques et la panencéphalite sclérosante subaiguë, peuvent être associées à des infections virales persistantes. Bien que plusieurs modèles d'étude existent, certains mécanismes qui influencent l'établissement et le maintien d'une infection persistante restent à identifier. Le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) est un virus normalement très cytotoxique en infection aiguë mais certaines mutations, au niveau de la protéine de la matrice M, peuvent participer à l'induction d'une infection persistante. Des mutants de la protéine M de VSV peuvent engendrer une infection persistante sur des cultures primaires issues du système nerveux central ainsi que sur des lignées de cellules représentatives de neurones. Pour mieux comprendre ce processus, nous tentons de voir si des mécanismes de défense naturelle qui altèrent la réplication virale peuvent favoriser une infection persistante en n'éliminant que partiellement le virus. Le VSV représente un outil intéressant afin d'étudier les processus par lesquels certains virus neurotropes réussissent à persister au niveau des cellules du système nerveux central et à éventuellement y déclencher des pathologies. Idéalement, pour étudier de façon complète l'infection persistante induite par les mutants de VSV et relier le tout *in vivo*, il conviendra de poursuivre l'étude sur des animaux adultes afin de caractériser des désordres neurologiques associés à l'infection persistante.

Au cours de la dernière année, nous avons progressé dans l'évaluation des paramètres moléculaires sous-jacents à l'établissement de la persistance virale dans des cellules du système nerveux humains.

* * * * *

Lise THIBODEAU

Le virus de l'immunodéficience humaine : prévention et pathogénèse

Notre programme de recherche comprend deux axes principaux: la prévention par le développement d'un vaccin sous-unitaire contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'étude de la pathogénèse associée à une infection par le VIH, notamment les mécanismes d'induction de la mort cellulaire programmée, appelé aussi l'apoptose.

Prévention : Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est causé par un rétrovirus, le VIH. On estime qu'à ce jour 33 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime, qu'il pourrait y avoir entre 40 et 75 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde d'ici quelques années. Face à cette épidémie, la mise au point d'un vaccin anti-SIDA capable d'enrayer la propagation de la maladie est impérative. Le VIH étant principalement transmis par la voie sexuelle, nous nous intéressons particulièrement aux mécanismes d'induction d'une immunité mucoale par des IgA sécrétaires.

Nous étudions également la structure fine de la glycoprotéine de l'enveloppe à l'aide d'anticorps monoclonaux que nous avons produits dans notre laboratoire. La dissection fine de l'anatomie de la gp160/120, l'identification des épitopes capables d'induire une réponse tant humorale que cellulaire, de même que ceux responsables de la cytopathologie, devrait conduire, non seulement à une meilleure compréhension de la pathogénèse induite par le VIH, mais aussi à de meilleures stratégies dans le développement de vaccins et dans la mise au point de nouveaux traitements.

Pathogénèse : L'intégrité du soi est assurée par un réseau très complexe d'organes, de tissus lymphoïdes et de cellules circulantes qui constituent le système immunitaire. Cependant, dans certains cas, le système immunitaire n'assure plus ses fonctions normales de protection. L'exemple le plus connu d'immunodéficience acquise est celui du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), causé par le VIH. Durant la longue phase asymptomatique qui suit l'infection et qui précède la maladie, le nombre de lymphocytes CD4+ infectés par le virus paraît trop faible pour expliquer la perte de fonctions par une destruction directe des cellules CD4+ par le virus.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la déplétion des lymphocytes T auxiliaires. Une hypothèse intéressante serait à l'effet que les déficiences immunologiques qui conduisent au SIDA, seraient le résultat d'un suicide cellulaire programmé des lymphocytes T, causé par une interférence du VIH avec les processus de signalisation inter- et intracellulaires. Des résultats obtenus par d'autres chercheurs ainsi que dans notre laboratoire sont en faveur de cette hypothèse. La mort cellulaire programmée suit un signal de transduction incomplet, elle requiert la synthèse de protéines et est associée à l'activation d'une endonucléase. Le processus est caractérisé par la fragmentation de l'ADN cellulaire au niveau des liens internucléosomiques en oligonucléotides de 200, ou de multiples de 200 paires de bases.

Nous étudions les mécanismes qui conduisent à l'apoptose, de plus, nous nous intéressons à la purification de l'enzyme qui catalyse la fragmentation de l'ADN ainsi qu'au clonage du gène qui code pour cet enzyme.

* * * * *

<i>Lolita ZAMIR</i>

Biosynthèse des trichothécènes et apotrichothécènes

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, Université McGill

Les trichothécènes sont des mycotoxines formées par des moisissures qui contaminent les grains (blé, maïs, etc.) et qui constituent donc un danger pour les humains et les animaux ainsi que pour l'agriculture canadienne. Les objectifs à long terme de ce programme de recherche consistent à trouver des moyens efficaces pour bloquer la formation de ces mycotoxines sans aucun effet secondaire. Les objectifs à court terme sont de découvrir les étapes de la formation des trichothécènes ou leur biosynthèse pour pouvoir bloquer les étapes qui sont spécifiques aux moisissures.

* * * * *

Découverte de nouveaux médicaments anticancérigènes basée sur une nouvelle hypothèse

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, Université McGill
Gerry Batist and Moulay Alaoui-Jamali, Hôpital Juif de Montréal

Ce projet a commencé par la découverte dans l'if du Canada de taxanes (composés de

la même famille que le taxol ou paclitaxel, médicament étonnamment efficace dans le traitement de plusieurs types de cancers) avec un squelette unique. Ce taxane n'avait *a priori* aucun des groupements du paclitaxel reconnus comme étant nécessaires pour l'activité unique du paclitaxel sur la tubuline. Malgré cela, ce composé avait une activité de moitié de celle du paclitaxel. La seule explication pour cette activité était une nouvelle hypothèse que nous essayons de vérifier. Nous vérifions des structures hypothétiques avec des calculs de modélisation moléculaire. D'un autre côté, nous effectuons les synthèses chimiques de ces composés. Les analyses RMN de ces composés seront faites en partie à Kingston, et en partie chez la compagnie Pharmacor. Les analyses de spectrométrie de masse seront faites par notre collaborateur le Dr Orval Mamer. L'activité anticancérogène sera vérifiée par nos collaborateurs oncologues du Centre Appliquée sur la recherche sur le Cancer à l'hôpital Juif de Montréal. Nous avons débuté ce projet il y a quelques mois et nous espérons pouvoir en un an ou deux, ou bien prouver notre hypothèse ou bien la réfuter.

* * * * *

Identification systématique des taxanes contenus dans l'if du Canada

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, Université McGill

Nous avons été les premiers en 1992 à découvrir que notre petit if rampant *Taxus canadensis* (l'if du Pacifique et l'if européen sont d'énormes arbres) est très différent des autres ifs, non seulement par son aspect physique mais aussi par le contenu de ses taxanes. En particulier, il a un taxane abondant dans ses aiguilles qui lui est spécifique. On ne le retrouve que dans l'écorce d'un seul autre if et en tant que traces! En fait, très peu de temps après notre publication un groupe de l'industrie pharmaceutique américaine Abbott a confirmé ce résultat avec des extraits de l'if canadien qu'ils avaient reçus du Québec. Depuis, nous avons découvert d'autres fonctions structurales très intéressantes spécifiques à cet if. Il est important d'identifier tous les taxanes dans cet if car ces structures vont nous aider à comprendre la biosynthèse des taxanes dans l'if canadien. En effet, une famille de structures uniques que nous avons appelées les canadensènes découvertes en 1995, 1997, 1998 et 1999 suggère fortement que l'if du Canada utilise des voies de biosynthèse différentes de celles des autres ifs.

* * * * *

Réarrangements chimiques du taxane abondant de l'if du Canada

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, Université McGill

Notre taxane abondant isolé des aiguilles de l'if du Canada montre aussi des réactions chimiques uniques. Nous avons réussi à fabriquer des noyaux de taxanes intéressants qui n'existent pas dans la nature et que nous pouvons utiliser pour étudier les effets de

structure et activité. À nouveau les analyses de RMN et de masse spectrométrie sont faites chez nos collaborateurs de longue date, les Drs Sauriol et Mamer. Nos objectifs sont de comprendre la chimie de ce taxane pour pouvoir le manipuler à notre guise et préparer des taxanes uniques.

* * * * *

Biotransformation des taxanes

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, Université McGill

L'objectif à long terme pour le projet précédent ainsi que pour ce projet est de pouvoir obtenir des structures uniques à volonté. Une approche est d'utiliser des réactions chimiques. Dans ce projet, nous utilisons des micro-organismes pour ce même objectif. L'avantage des micro-organismes est que la réaction est facile à faire, et on peut obtenir des composés qui sont impossibles à produire en synthèses chimiques au laboratoire. En fait, nous avons réussi en peu de temps à introduire des groupes hydroxylés dans des positions stratégiques dans des taxanes. Ce projet est très prometteur. Les analyses de RMN et de spectrométrie de masse des composés obtenus sont à nouveau effectuées chez les Drs Sauriol et Mamer.

* * * * *

Biosynthèse des taxanes de l'if du Canada

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, Université McGill

Il a été démontré par le laboratoire de Croteau que la biosynthèse du paclitaxel dans l'if procède de la façon suivante: tout d'abord un composé hydrocarbure (n'ayant aucun substituant oxygéné), entièrement cyclisé (tricyclique, ayant les trois cycles principaux présents dans le paclitaxel) est le précurseur biosynthétique du paclitaxel. Les étapes suivantes étant sans doute l'oxygénation séquentielle des trois cycles puis l'ajout de la chaîne latérale. Cependant, nous avons découvert en 1995 dans l'if canadien le premier taxane, que nous avons nommé canadensène pour souligner son origine. Ce taxane n'est pas entièrement cyclisé (il est bicyclique) et de plus est entièrement oxygéné, et tous les groupements oxygénés ont la même stéréochimie qui est retrouvée dans le paclitaxel. En 1997, 1998 et 1999, nous avons trouvé encore trois membres de cette famille aussi bicycliques et oxygénés. Cette découverte suggère fortement que la biosynthèse du paclitaxel et des autres taxanes dans l'if du Canada est différente de ce qui se passe dans l'if du Pacifique. Il n'est pas surprenant que la nature utilise deux voies différentes pour produire le même composé, dépendant de l'organisme. En effet, dans nos travaux antérieurs aux États-Unis nous avons trouvé que la biosynthèse des acides aminés aromatiques suit des voies différentes selon l'organisme. Pour effectuer des études de biosynthèse, il faut tout d'abord faire un inventaire des métabolites se

trouvant dans l'if, ce que nous avons presque terminé (les seuls taxanes non identifiés sont très minoritaires). La seconde étape est de trouver une méthode d'incorporation efficace, ce qui est en cours. De plus, avec la collaboration d'une pépinière nous avons réussi à faire des boutures de jeunes racines de *Taxus canadensis* et de *Taxus cuspidata* (l'if japonais que l'on retrouve aussi au Canada et qui contient les mêmes taxanes que l'if du Pacifique). La troisième étape est de comparer les taxanes des deux jeunes boutures pour vérifier qu'il y a les mêmes taxanes que dans les plantes matures. Ensuite nous arriverons aux phases excitantes de vérifier la biosynthèse des taxanes dans l'if canadien.

* * * * *

Conversion du taxane abondant de l'if du Canada en Taxol®

Collaborateurs externes : Françoise Sauriol, Queen's University
Orval Mamer, McGill University

Le Taxol® et le Taxotère® sont deux médicaments anti-cancérigènes qui sont beaucoup employés en clinique contre le cancer des ovaires et du sein et qui très bientôt seront aussi utilisés contre la prostate. Ces deux médicaments sont préparés par voie semi-synthétique c'est-à-dire le composé majoritaire de l'if européen (*Taxus baccata*) est extrait, converti chimiquement en taxol et taxotère. Vu que la quantité de taxol est limitée il est important de trouver d'autres sources. De plus, il semble d'après les publications qu'il y a plus d'ifs canadiens dans le monde que d'ifs européens. La transformation de notre taxane abondant (qui est différent de celui de l'if européen) en taxol était donc importante à réaliser. Ces réactions n'étaient pas aussi simples que prévu, mais nous avons réussi avec des rendements assez intéressants. Les étapes sont décrites dans la publication de l'an 2000 dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Nous avons aussi un brevet.

* * * * *

***Achille millefolium* : métabolites bioactifs**

Collaborateurs externes : Gerry Batist and Moulay Alaoui-Jamali
Centre appliqué à la recherche sur le cancer
Hôpital Juif de Montréal

Les travaux préliminaires d'extraction à partir de la plante *Achille millefolium* sont très encourageants. Cette plante a été longtemps utilisée en médecine folklorique pour traiter les blessés de guerre et est aussi appelée « woundwort » ou military herb ». Les extraits provenant de la fraction éthyl acétate ont montré une activité anti-cancérigène importante (IC₅₀ = 1-10µg/ml) sur les cancers du poumon, du colon et des ovaires chez la souris (M27 ; HCT116 ; A2780) et sur le cancer du sein et des poumons sur des cellules humaines (h322 et MDA 231). Les tests *in vitro* de cytotoxicité des extraits provenant de la fraction méthanolique ont démontré une

activité anti-cancérogène contre le cancer du poumon chez la souris (M27) et le cancer du sein et de la prostate chez les humains (MDA 231 et PC3) (IC-50 1-10 µg/ml). Quelques composés du type terpénoïde ont été caractérisés (Tozyo *et al*) mais aucune activité telle que celles que nous avons trouvées n'est mentionnée. C'est une plante particulièrement intéressante, car vu qu'elle est vendue dans des magasins d'aliments naturels, nous savons qu'elle n'est pas toxique. Il est donc important de purifier ces extraits et de caractériser les structures chimiques des composés bioactifs. C'est un projet assez complexe et les chances de réussir à isoler un composé actif et caractériser la structure sont petites. Cependant, l'enjeu en vaut la peine.

* * * * *

Des analogues du Taxol® qui évitent la résistance aux drogues chimiothérapeutiques

Collaborateur externe : Moulay Alaoui-Jamali,
Centre appliqué à la recherche sur le cancer
Hôpital Juif de Montréal

Le paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), et son analogue semi-synthétique le docetaxel (Taxotère®, Rhône-Poulenc Rorer), sont très efficaces pour le traitement des cancers des ovaires et du sein. L'efficacité de ces médicaments est cependant sérieusement limitée par le développement de cellules cancéreuses résistantes. Nous devons mieux comprendre quel site des médicaments est responsable pour la résistance aux multi-médicaments. Une nouvelle famille de taxanes (composés reliés au taxol) qui tue les lignées cellulaires résistantes est donc en grand besoin.

Dans les lignées cellulaires résistantes aux multi-médicaments, le médicament se lie à une protéine de la surface cellulaire (appelée P-glycoprotéine-170 or Pgp-170 référant à une masse moléculaire de 170kDa) qui pompe le médicament en dehors de la cellule, empêchant donc le médicament d'atteindre l'objectif intracellulaire. La plupart de la recherche existante est concentrée sur Pgp-170, sa structure, ses inhibiteurs, et quelques domaines dans Pgp où le médicament se lie. Notre hypothèse est que l'analogue du taxol est reconnu par Pgp-170 et transporté en dehors de la cellule à cause de fonctions chimiques structurales spécifiques. Cette idée a été déduite par analogie avec la liaison et le transport des stéroïdes par Pgp qui dépend non seulement du groupe chimique mais aussi de sa stéréochimie c.a.d. son orientation en 3D : l'orientation d'un simple groupe –OH peut faire la différence. De plus, nous avons isolé des aiguilles de l'if canadien avec des structures chimiques différentes qui soit se lient fortement au Pgp ou ont une petite affinité au Pgp et qui pourraient donc tuer des lignées cancéreuses résistantes.

* * * * *

PUBLICATIONS

(nombre total : 168)

Liste des publications 1999

- ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., JEGOU, S., **FOURNIER, A.** and VAUDRY, H. (1999) A cloned frog VIP/PACAP receptor exhibits pharmacological and tissue distribution characteristics of both VPAC₁ and VPAC₂ receptors in mammals. *Endocrinology*, 140 : 1285-1293.
- AOUDJIT, F., MASURE, S., OPDENAKKER, G., **POTWOROWSKI, E.F.** and **ST-PIERRE, Y.** (1999) Gelatinase B (MMP-9) but not its inhibitor (TIMP-1) dictates the growth of experimental thymic lymphoma. *Int J Cancer*, 82 : 743-747.
- ARBOUR, N., CÔTÉ, G., LACHANCE, C., TARDIEU, M., CASHMAN, N.R. and **TALBOT, P.J.** (1999) Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol*, 73 : 3338-3350.
- ARBOUR, N., ÉKANDÉ, S., CÔTÉ, G., LACHANCE, C., CHAGNON, F., TARDIEU, M., CASHMAN, N.R. and **TALBOT, P.J.** (1999) Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol*, 73 : 3326-3337.
- AYOTTE, C.** and GOUDREAU, D. (1999) The detection of new synthetic drugs in athletes' urine samples. *Journal of Toxicology, Toxin Reviews, Special Issue on Doping in Sports : Current Issues*, 18 (2) : 113-123.
- BLAKLEY, B., YOLE, M.J., BROUSSEAU, P., BOERMANS, H. and **FOURNIER, M.** (1999) Effect of organophosphate, chlorpyrifos, on immune function. *Toxicology*, 41 : 140-144.
- BOFFETTA, P., BURDORF, A., **GOLDBERG, M.**, MERLER, E. and **SIEMIATYCKI, J.** (1999) Towards the coordination of European research on carcinogenic effects of asbestos. *Scand J Work Environ Health*, 24(4) : 312-317.
- BOUCHARD, N., **FOURNIER, M.**, PELLETIER, E. (1999) Effects of butyltin compounds on hemocytes phagocytosis activity of three marine bivalves. *J Toxicol Environ Chem*, 18(3) : 519-522.
- BOULANGER, Y., BIRON, É., KHIAT, A. and **FOURNIER, A.** (1999) Conformational analysis of biologically active truncated linear analogues of endothelin-1 using NMR and molecular modeling. *J Pept Res*, 53 : 214-222.
- BROUSSEAU, P. et **FOURNIER, M.** (1999) Les modulateurs endocriniens et la santé de la faune et de l'humain. *Biobulle*, 22 : 25-28.
- CADIEUX, A., MONAST, N.P., POMERLEAU, F., **FOURNIER, A.** and LANOUE C. (1999) Bronchoprotector properties of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in guinea pig and human airways - Effect of pulmonary inflammation. *Amer J Resp Crit Care Med*, 159 : 235-243.
- CARTIER, F., DELARUE, C., RÉMY-JOUET, I., KODJO, M.K., **FOURNIER, A.** and VAUDRY, H. (1999) The stimulatory effect of endothelin-1 on frog adrenocortical cells is mediated through both the phospholipase C and the adenylyl cyclase transduction pathways. *Mol Cell Endocrinol*, 147 : 27-36.
- CORTES, V., DONOSO, M.V., BROWN, N., FANJUL, R., LOPEZ, C., **FOURNIER, A.** and HUIDOBRO-TORO, J.P. (1999) Synergism between neuropeptide Y and norepinephrine highlights sympathetic cotransmission: Studies in rat arterial mesenteric bed with neuropeptide Y, analogs, and BIBP 3226. *J Pharmacol Exp Ther*, 289 : 1313-1322.
- COUPAL, M., DE LÉAN, A., McNICOLL, N. and **FOURNIER, A.** (1999) Development of *p*-benzoylbenzoylated [N,C-rANF(99-126)]pBNP32 (pBNP1) and affinity photolabeling of the bovine NPR-A receptor.

Biochemical and Biophysical Res Comm, 258 : 81-86.

COUPAL, M., DELÉAN, A., McNICOLL, N. and FOURNIER, A. (1999) Design of benzophenone probes derived from [N,C,rANP(1-28)]pBNP32 (pBNP1) for the photoaffinity labeling of the bovine natriuretic peptide receptor type-A (NPR-A). *Proceedings of the 25th European Peptide Symposium*, S. Bajusz and F. Hudecz eds., 572-573.

CYR, D.G., HERMO, L., EGENBERGER, N., MERTINEIT, C., TRASLER, J. and LAIRD, D.W. (1999) Cellular immunolocalization of occludin during embryonic and postnatal development of the mouse testis and epididymis. *Endocrinology*, 140 : 3815-3834.

CYR, D.G., HERMO, L., EGENBERGER, N., MERTINEIT, C., TRASLER, J., and LAIRD, D.W. (1999) Cellular immunolocalization of occludin during embryonic and postnatal development of the mouse testis and epididymis. *Endocrinology*, 140(8) : 3815-3825.

DEPATIE, C., CHALIFOUR, A., PARÉ, C., LEE, S.-H., VIDAL, S. and LEMIEUX, S. (1999) Assessment of Cmv1 candidate by genetic mapping and *in vivo* antibody depletion of NK cell subsets. *Int Immunol*, 11 : 1541-1551.

DESCOTEAUX, A. and TURCO, S.J.(1999) Glycoconjugates in *Leishmania* infectivity. *Biochim Biophys Acta*, 1455(203) : 341-352.

DESJARDINS, M. and DESCOTEAUX, A. (1999) Phagocytosis of *Leishmania*: interaction with the host and intracellular trafficking. *In :Advances in Cell and Molecular Biology of Membranes and Organelles* (S. Gordon and A. Tartakoff, eds). JAI Press, Vol 6, pp. 297-316.

DUFRESNE, J. and CYR, D.G. (1999) Effects of short-term methylmercury exposure on metallothionein I, II and III mRNA levels in the testis and epididymis of the rat. *J Androl*, 20 : 769-778.

EALLES, J.G., BROWN ,S.B., CYR, D.G., ADAMS, B.A. and FINNISON, K.R. (1999) Thyroid hormone deiodination as an index of

thyroidal status in fish. In “*Environmental Toxicology and Risk Assessment: Standardization of Biomarkers for Endocrine Disruption and Environmental Assessment: 8th Vol*”. D. Henshel, M.C. Black, and M.C. Harrass eds, ASTM, West Conshohocken, PA. pp136-164.

FOURNIER, A., BIRON, É., KHIAT, A. and BOULANGER, Y. (1999) Conformational features of biologically active ET_B-specific peptide ligands. *Proceedings of the 25th European Peptide Symposium*, S. Bajusz and F. Hudecz eds., 420-421.

FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., CYR, D., PILLET, S., ROONEY, A., SENÉCAL, L. et VOCCIA, I.(1999) (Rapport de recherche) Les modulateurs endocriniens. *Ministère Environnement et Faune du Québec*, 263 p. 1999.

GEORGE, T.C., ORTALDO, J.R., LEMIEUX, S., KUMAR, V. and BENNETT, M. (1999) Tolerance and alloreactivity of the Ly49D subset of murine NK cells. *J Immunol*, 163 : 1859-1867.

GOLDBERG, M.D., DEWAR, R., SIEMIATYCKI, J., DESY, M. and RIBERDY, J. (1999) Risks of developing cancer relative to living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec, Canada. *Arch Environ Health*, 54(4) : 291-296.

GOLDBERG, M.S., MAYO, N.E., LEVY, A. and SCOTT, S. (1999) (Lettres) Re: Adverse reproductive outcomes among women exposed to low levels of ionizing radiation from diagnostic radiography for adolescent idiopathic Scoliosis. *Epidemiology*, 10 : 202-203.

HU, S.W., HERTZ-PICCIOTTO, I. and SIEMIATYCKI, J. (1999) When to be skeptical of negative studies : pitfalls in evaluating occupational risk using population-based case-control studies. *Can J Public Health*, 90(2) : 138-142.

JEANDEL, L., YON, L., CHARTREL, N., GONZALEZ, B., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H.: (1999) Characterization

- and localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) binding sites in the brain of the frog *Rana ridibunda*. *J Comp Neurol*, 412 : 218-228.
- KREWSKI, D., BURNETT, R., **GOLDBERG, M.S.** and **SIEMIATYCKI, J.** (1999) (Rapports techniques) Report of the validation of the Harvard Six-cities and American Cancer Society cohort studies. Health Effects Institute, Cambridge, MA, March 31.
- LAPIERRE, P., DEGUISE, S., MUIR, D.C.G., NORSTROM, R., BELAND, P. and **FOURNIER, M.** (1999) Immune functions in the fisher rat fed beluga whale blubber from the contaminated St. Lawrence estuary. *Environ Res*, 80(2) : 104-112.
- LEE, K., NAGLER, J.J., **FOURNIER, M.**, **LEBEUF, M.**, and **CYR, D.G.** (1999) Toxicological characterization of marine sediments from Baie des Anglais on the St. Lawrence Estuary. *Chemosphere*, 39 : 1019-1035.
- LEVESQUE, J.-F. and **AYOTTE, C.** (1999) Criteria for the detection of *Androstenedione* oral administration. *Proceedings of the 17th Cologne Workshop on Dope Analysis*, Institut für Biochemie, Köln, Germany
- LEVESQUE, J.-F. and **AYOTTE, C.** (1999) The oral administration of DHEA : the efficiency of steroid profiling. *Proceedings of the 17th Cologne Workshop on Dope Analysis*, Institut für Biochemie, Köln, Germany
- NAGLER, J.J., ADAMS, B. and **CYR, D.G.** (1999) Ovulation, egg quality and hatch success of American plaice (*Hippoglossoides platessoides*) held in captivity. *Trans Am Fish Soc*, 128 : 727-736.
- PETRALIA, S.A., VENA, J.E., FREUDENHEIM, J.L., MICHALEK, A., **GOLDBERG, M.S.**, BLAIR, A., BRASURE, J. and GRAHAM, S. (1999) Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *Am J Indust Med*, 35 : 137-141.
- SANCHEZ-DARDON, J., VOCCIA, I., HONTELA, A., CHILMONCZYK, S., DUNIER, M., BOERMAND, H., BLAKLEY, B. and **FOURNIER, M.** (1999) Immunomodulation by heavy metals tested individually or in mixtures in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed *in vivo*. *Environ Toxicol Chem*, 18(7) : 1492-1497.
- SCIANIMANICO, S., DESROSIERS, M., DERMINE, J.F., MÉRESSE, S., **DESCOTEAUX, A.** and DESJARDINS, M. (1999) Impaired recruitment of the small FTPase Rab7 correlates with the inhibition of phagosome maturation by *Leishmania donovani* promastigotes. *Cell Microbiol*, 1(1) : 19-32.
- SCOTT, S., **GOLDBERG, M.S.**, MAYO, N.E., STOCK, S. and POITRAS, B. (1999) The relationship between cigarette smoking and back pain in adults. *Spine*, 24(11) : 1090-1098.
- ST-DENIS, A., CAOURAS, V., GERVAIS, F. and **DESCOTEAUX, A.** (1999) Role of protein kinase C-alpha in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages. *J Immunol*, 163(10) : 5505-5511.
- ST-PIERRE, Y.** and **POTWOROWSKI, E.F.** (1999) Interplay between cell adhesion molecules and expression of extracellular proteases in the regulation of T cell function. *Recent Res Dev Immunol*, vol. 1, p. 339-348.
- ST-PIERRE, Y.**, AOUDJIT, F., LALANCETTE, M. and **POTWOROWSKI, E.** (1999) Dissemination of T cell lymphomas to target organs : a posthoming event implicating ICAM-1 and Matrix Metalloproteinases. *Leukem Lymph*, 34 : 53-61.
- SU, R.C., KUNG, S.K., SILVER, E.T., **LEMIEUX, S.**, KANE, K.P., and MILLER, R.G. (1999) Ly-49C^{B6} NK inhibitory receptor recognizes peptide-receptive H-2K^b. *J Immunol*, 163 : 5319-5330.
- TALBOT, P.**, DALENÇON, D., LAMBERT, F., ALAIN, R., ARTAULT, J.-C., BORG, J. et SARLIÈVE, L.L. (1999) Les oligodendrocytes en culture infectés par le coronavirus murin

représentent-ils un modèle de démyélinisation virale. *Médecine Sciences*, 15 : XII-XIV.

TROP, S., STEFF, A.M., DENIS, F., WIEST, D. and HUGO, P. (1999) The connecting peptide domain of pTalpha dictates weak association of the pre-T cell receptor with the RCR zeta subunit. *Eur J Immunol*, 29(7) : 2187-2196.

VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J. BASILLE, M., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. (1999) Neurotrophic activity of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on rat cerebellar cortex during development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96 : 9415-9420.

VIDAL, K., DANIEL, C., HILL, M., LITTMAN, D.R., and ALLEN, P.M. (1999) Differential requirements for CD4 in RCR-ligand interactions. *J Immunol*, 163(9) : 4811-4818.

VOCCIA, I., BLAKLEY, B., BROUSSEAU, P. and FOURNIER, M. (1999) Immunotoxicity of pesticides : a review. *Toxicol Ind Health*, 15(1-2) : 119-132.

ZAMIR, L.O., CHERESTES, A. D.; NIKOLAKAKIS, A.; SAURIOL, F. and MAMER, O. (1999) Rearrangement of the major taxane from *Taxus canadensis*. II. *Tetrahed Lett*, 40 : 7917-7920.

ZAMIR, L.O., ZHANG, J., WU, J.-H., SAURIOL, F. and MAMER, O. (1999) Novel Taxanes from the Needles of *Taxus canadensis*. *Tetrahedron*, 55 : 14323-14340.

ZAMIR, L.O., CHERESTES, A.D., NIKOLAKAKIS, A., HUANG, L., ST-PIERRE, P., SAURIOL, F., SPARACE, S. and MAMER, O. (1999) Biosynthesis of 3-Acetyl-deoxynivalenol and Sambucinol: Identification of the two Oxygenation steps after Trichodiene. *J Biol Chem*, 274 : 12269-12277.

ZAMIR, L.O., NIKOLAKAKIS, A. HUANG, L., ST-PIERRE, P., SAURIOL, F. SPARACE, S. and MAMER, O. (1999) Biosynthesis of 3-acetyl-deoxynivalenol and Sambucinol : Identification of the Two Oxygenation Steps after Trichodiene. *J Biol Chem*, 274 : 12269-12277.

ZAMIR, L.O., NIKOLAKAKIS, A., SAURIOL, F. and MAMER, O. (1999) Biosynthesis of Trichothecenes and Apotrichothecenes. *J Agric Food Chem*, 47 : 1823-1835.

ZAMIR, L.O., ZHANG, J., WU, J., SAURIOL, F. and MAMER, O. (1999) Five Novel Taxanes from *Taxus canadensis*. *J Nat Prod*, 62 : 1268-1273.

ZAMVIL, S., FREEDMAN, M., TALBOT, P.J., RANSOHOFF, R. and RAINE, C. S. (1999) Highlights from the Fifth International Congress of the International Society of Neuroimmunology. *J Neuroimmunol*, 97 : 4-8.

ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., GAO, Y.-T. and JIN, F. (1999) A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes Control*, 10(6) : 607-616.

ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., GAO, Y.-T. and JIN, F. (1999) A case-control study of lung cancer and indoor air pollution arising from Chinese-style cooking among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Epidemiology*, 10 : 607-616.

ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., PARENT, M.-E., and HANLEY, J. (1999) Risk of developing lung cancer in relation to exposure to fumes from Chinese style cooking. *Scand J Work Environ Health*, 25(4) : 309-316.

ZOUKI, C., BARON, C., FOURNIER, A. and FILEP, J.G. (1999) Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells: Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol*, 127 : 969-979.

Liste des publications 2000

- ARBOUR, N., DAY, R., NEWCOMBE, J. and TALBOT, P. (2000) Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*, 74 : 8913-8921.
- BERNIER, J., DEGUISE, S., MARTINEAU, D., BÉLAND, P., BEAUDET, M., and FOURNIER, M. (2000) Purification of functional T lymphocytes from spleenocytes of the beluga whales (*Delphinapterus leucas*). *Developmental & Comparative Immunology*, 24(6-7) : 653-662.
- BREGOLA, G., DUMONT, Y., FOURNIER, A., ZUCCHINI, S., QUIRION, R. and SIMONATO, M. (2000) Decreased levels of neuropeptide Y (5) receptor binding sites in two experimental models of epilepsy. *Neuroscience*, 98 : 697-703.
- BROUSSEAU, P., PELLERIN, J., MORIN, Y., CYR, D., BLAKLEY, B., BOERMANS, H., and FOURNIER, M. (2000) Flow cytometry as a tool to demonstrate the disturbance of phagocytosis in the clam. *Mya arenaria* following exposure to heavy metals. *Toxicology*, 142 : 145-146.
- BROUSSEAU, P., MORIN, Y., PELLERIN-MASSICOTTE, J., CYR, D.G., BLAKLEY, B., BOERMANS, H. and FOURNIER, M. (2000) Evaluation on the effects of exposures to heavy metals on phagocytic activity of hemocytes from *Mya Arenaria*. *Toxicology*, 142 : 155-156.
- DEGUISE, S., BERNIER, J., LAPIERRE, D., DUFRESNE, M., DUBREUIL, P. and FOURNIER, M. (2000) Immune function of bovine leucocytes after *in vitro* exposure to selected heavy metals. *Am J Vet Res*, 61 : 339-344.
- DENIS, F., SHOUKRY, N.H., DELCOURT, M., THIBODEAU, J., LABRECQUE, N., MCGRATH, H., MUNZER, J.S., SEIDAH, N.G. and SÉKALY, R.P. (2000) Alternative processing of mouse mammary tumor virus superantigens. *J Virol*, 74(7) : 3067-3073.
- DERMINE, J-F., SCIANIMANICO, S., PRIVÉ, C., DESCOTEAUX, A. and DESJARDINS, M. (2000) *Leishmania* promastigotes require lipophosphoglycan to actively modulate the fusion properties of phagosomes at an early step of phagocytosis. *Cellular Microbiology*, 2 : 115-126.
- DUMAS, S., PARENT, M.E., SIEMIATYCKI, J., and BRISSON, J. (2000) Rectal cancer and occupational risk factors : a hypothesis-generating, exposure-based case-control study. *Int J Cancer*, 87(6) : 874-879.
- DUMONT, Y., CADIEUX, A., DOODS, H., FOURNIER, A. and QUIRION, R. (2000) Potent and selective tools to investigate neuropeptide Y receptors in the central and peripheral nervous systems: BIBO3304 (Y1) and CGP71683A (Y5). *Can J Physiol Pharmacol*, 78 : 116-125.
- EDWARDS, J.A., DENIS, F. and TALBOT, P. (2000) Activation of glial cells by human coronavirus OC43 infection. *J Neuroimmunol*, 108(1-2) : 73-81.
- FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., TRYPHONAS, H. and CYR, D.G. (2000) Immunological functions. (Chapter 7) In "Endocrine Disruptors: An Evolutionary Perspective" L. Guillette and D. A. Crain, eds. Taylor and Francis Publishers. New York, NY, pp182-216.
- FOURNIER, M., DÉGAS, V., COLBORN, T., OMARA, F.O., DENIZEAU, F., POTWOROWSKI, E.F. and BROUSSEAU, P. (2000) Immunosuppression in mice fed on diets containing beluga whale blubber from the St. Lawrence Estuary and the Arctic populations. *Toxicol Lett*, 112-113 (8) : 311-317.
- GAUTHIER, M., ROBERGE, C.J., PELLETIER, M, TESSIER, P.A. and GIRARD, D. (2000) Activation of human neutrophils by technical toxaphene. *Clin Immunol*, 98 : 46-53.
- GOLDBERG, M.S., SCOTT, S.C. and MAYO, N.E. (2000) A review of the literature concerning the association between cigarette smoking and the development of non-specific back pain and related outcomes. *Spine*, 25(8) : 995-1014.

- IBARRA-SANCHEZ, M., SIMONCIC, P., NESTEL, F., DUPLAY, P., LAPP, W., and TREMBLAY, M. L. (2000) The T-cell protein tyrosine phosphatase. *Semin Immunol*, 12(4) : 379-386.
- JOBIN, N., GARREL, D.R. and **BERNIER, J.** (2000) Increased burn-induced immunosuppression in LPS-resistant mice. *Cell Immunol*, 200 : 65-75.
- JOBIN, N., GARREL, D.R., and **BERNIER, J.** (2000) Increased serum soluble-interleukine-2 receptor in burn patients: characterization and effects on the immune system. *Human Immunology*, 61 : 233-246.
- LALANCETTE, M., AOUDJIT, F., **POTWOROWSKI, E.** and **ST-PIERRE, Y.** (2000) Resistance of ICAM-1-1 deficient mice to metastasis overcome by increased aggressiveness of lymphoma cells. *Blood*, 95(1) : 314-319.
- LANGLOIS, C., TESSIER, S., BRKOVIC, A. and **FOURNIER, A.** (2000) An improved procedure for the preparation of the ET-B ligand, sarafotoxin 6c. *J Cardiovasc Pharmacol*, 36 (5 Suppl 1) : S290-291.
- LEMIEUX, P., VINOGRADOV, S.V., GEBHART, C.L., GUERIN, N., PARADIS, G., NGUYEN, H.K., OCHIETTI, B., SUZDALTSEVA, Y.G., BARTAKOVA, E.V., BRONICH, T.K., **ST-PIERRE, Y.**, ALAKHOV, V.Y., and KABANOV, A.V. (2000) Block and graft copolymers and nanogel copolymer networks for DNA delivery into cell. *J Drug Target*. 8 (2) : 91-105.
- MAKUI, H., ROIG, E., COLE, S.T., HELMANN, J.D., GROS, P. and **CELLIER, M.F.** (2000) Identification of the Escherichia coli K-12 Nramp orthologue (MntH) as a sel divalent metal ion transporter. *Mol Microbiol*, 35(5) : 1065-1078.
- NAGLER, J.J., KRISFALUSI, M. and **CYR, D.G.** (2000) Identification of an ovarian estrogen receptor messenger RNA and its expression during the reproductive cycle of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Mol Endocrinol* 25 : 243-251.
- NÉMORIN, J.G. and **DUPLAY, P.** (2000) Evidence that Ick-mediated phosphorylation of p56dok and p62dok may play in CD2 signaling. *J Biol Chem*, 275(19) : 14590-14597.
- NIKOLAKAKIS, A., CARON, G., CHERESTES, A., SAURIOL, F., MAMER, O. and **ZAMIR, L.O.** (2000) *Taxus canadensis* Abundant Taxane: Conversion to Paclitaxel and Rearrangements. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8(6) : 1269-1280.
- OMARA, F.O., VINCENT, R. and **FOURNIER, M.** (2000) The inhibitory effect of urban air pollution particles on mitogen-activated rat and mouse lymphocyte proliferation is reversible by N-acetylcysteine. *J Tox Env Health*, 59 : 101-119.
- PARENT, M.E.**, HUA, Y. and **SIEMIATYCKI, J.** (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med*, 38(6) : 609-618.
- PARENT, M-E.**, **SIEMIATYCKI, J.** and FRITSCHI, L. (2000) Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup Environ Med*, 57(5): 325-334.
- PARKER, M.S., WANG, J.J., **FOURNIER, A.** and PARKER, S.L. (2000) Upregulation of Pancreatic polypeptide-sensitive neuropeptide Y (NPY) receptors in estrogen-induced hypertrophy of the anterior pituitary gland in the Fischer-344 rat. *Mol Cell Endocrinol*, 264 : 239-249.
- PELLETIER, M., SAVOIE, A. and **GIRARD, D.** (2000) Activation of human neutrophils with the air pollutant sodium sulfite (Na₂S₀₃) : comparison with immature HL₆₀ and DMSO-differentiated HL-60 cells reveals that Na₂S₀₃ is a neutrophil but not HL-60 agonist. *Clin Immunol*, 96 : 131-139.
- PELLETIER, M. and **GIRARD, D.** (2000) Promyelocytic HL-60 cells respond differently than mature human neutrophils to the air pollutant sodium sulfite. *J Invest Med*, 48 : 529, 97A.
- PELLETIER, M., and **GIRARD, D.** (2000) Regulation of human neutrophil functions by the air pollutant sodium sulfite. *J Invest Med*, 48 : 530, 97A.

- PILLET, S., LESAGE, V., HAMMIL, M., CYR, D.G., BOUQUEGNEAU, J-M. and FOURNIER, M. (2000). Effects of zinc and mercury on phagocytic activity of peripheral blood leukocytes of two species of seals from the St. Lawrence estuary. *Marine Pollution Bulletin*, 40 : 921-927.
- POHLABELN, H., AHRENS, W., BOFFETTA, P., BRUSKE-HOHLFED, I., FERRO, G., GUSTAVSON, P., JOCKEL, K.H., MERLETTI, F., SIEMIATYCKI, J. and SIMONATO, L. (2000) Occupational risks for lung cancer : results from a multi-centre case-control study in non-smokers. *Epidemiology*, 11 : 532-538.
- PRIVÉ, C. and DESCOTEAUX, A. (2000) *Leishmania donovani* promastigotes evade the activation of mitogen-activated protein kinases p 38, c-Jun N-terminal kinase, and extracellular signal-regulated kinase-1/2 during infection of macrophages. *Eur J Immunol*, 30(8) : 2235-2244.
- ST-PIERRE, Y., and POTWOROWSKI, E.F. (2000) T cell control of extracellular matrix degradation. *Dev Immunol*, 7(2-4) : 171-177.
- SAVOIE, A., HAJTO, T., HOSTANSKA, K. and GIRARD, D. (2000) The mechanisms by which *Viscum album* Agglutinin-I induces human neutrophil apoptosis is caspase-dependent. *J Invest Med*, 48 : 528, 97A.
- SAVOIE, A., HAJTO, T., HOSTANSKA, K., and GIRARD, D. (2000) *Viscum album* Agglutinin-I inhibits interleukin-15-induced neutrophil responses. *J Invest Med*, 48 : 531, 97A.
- SAVOIE, A., LAVASTRE, V., PELLETIER, M., HAJTO, T., HOSTANSKA, K., and GIRARD, D. (2000). Activation of human neutrophils by the plant lectin *Viscum album* agglutinin-I: Modulation of *de novo* protein synthesis and evidence that caspases are involved in induction of apoptosis. *J Leukoc Biol*, 68 : 845-853.
- SIZUN, J., YU, M.W.N., and TALBOT, P. (2000) Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces : a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*, 46 : 55-60.
- TALBOT, P. J., ARNOLD, D. and ANTEL, J.P. (2000) Virus-induced autoimmune reactions in the nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol*, 253 : 221-245.
- TESSIER, S., LANGLOIS, C., BRKOVIC, A., COUPAL, M., DE LÉAN, A. and FOURNIER, A. (2000) Development of a photolabile ligand for the ET_A receptor of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 36 (5 Suppl 1) : S53-54.
- THERRIEN, D., ST-PIERRE, Y. and DEEA, S. (2000) Preliminary characterization of protein binding factor for porcine reproductive and respiratory syndrome virus on the surface of permissive and non-permissive cells. *Archives of Virology* 145 : 1099-1116.
- THOMAS, J.C., ST-PIERRE, Y., BEAUDET, R. and VILLEMUR, R. (2000) Monitoring by laser flow cytometry of the polycyclic aromatic hydrocarbon-degrading *sphingomonas* sp. strain 107 during biotreatment of a contaminated soil. *Can J Microbiol*, 46 : 433-440.
- VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., PAMATUNG, T.F., FONTAINE, M., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. (2000) The neuroprotective effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on cerebellar granule cells is mediated through inhibition of the CED3-related cysteine protease caspase-3/CPP32. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 97(24) : 13390-13395.
- VAUDRY, D., GONZALEZ, B.J., BASILLE, M., YON, L., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. (2000) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: From structure to functions. *Pharmacol Rev*, 52 : 269-324.
- VIDAL, K., DANIEL, C., VIDAUSKY, I., NELSON, C.A. and ALLEN, P.M. (2000) Hb(64-76) epitope binds in different registers and lengths to I-Ek and I-Ak. *Mol Immunol*, 37 (5) : 203-212.
- WANG, Y., REMY-JOUET, I., DELARUE, C., LÉTOURNEAU, M., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and CONLON, J.M. (2000)

Structural characterization and effects on corticosteroid secretion of endothelin-1 and endothelin-3 from the frog *Rana ridibunda*. *J Mol Endocrinol*, 24 : 285-293.

WESTON, T.L., ARONSON, K.J., SIEMIATYCKI, J. and HOWE, G.R., and NADON, L. (2000) Cancer mortality among males in relation to exposures assessed through a job-exposure matrix. *Int J Occup Environ Health*, 6(3) : 194-202.

WU, J.-H. and ZAMIR, L.O. (2000) A rational design of bioactive taxanes with side chains situated elsewhere than on C-13. *Anti-Cancer drug design*, 15(1) : 73-78.

YU, M.W. and TALBOT, P.J. (2000) Characterization of protection against coronavirus infection by noninternal antiidiotypic antibody. *Viral Immunol*, 13(1) : 93-106.

YU, M.W., SCOTT, J.K., FOURNIER, A. and TALBOT, P.J. (2000) Characterization of murine coronavirus neutralization epitopes with phage-displayed peptides. *Virology*, 271(1) : 182-196.

ZAMIR, L.O., and FARAH, C.A. (2000) Is fusarium culmorum isotrichodermin-15-hydroxylase different from other fungal species ? *Can J Microbiol*, 46: 1-7.

ZHANG, J., SAURIOL, F., MAMER, O. and ZAMIR, L.O. (2000) Taxoids from the needles of the Canadian Yew. *Phytochemistry*, 54(2) : 221-230.

ZHANG, J., SAURIOL, F., MAMER, O., and ZAMIR, L.O. (2000) Novel Taxanes from the Needles of *Taxus canadensis*. *J Nat Prod*, 63(7) : 929-933.

ZHONG, L., GOLDBERG, M.S., PARENT, M.-É. and HANLEY, J. (2000) Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer : a meta-analysis. *Lung Cancer*, 27 : 3-18.

Liste des publications sous presse

ADAMS, B., CYR, D.G. and EALES, J. G. Effects of PCBs on circulating levels of thyroid hormones and hepatic deiodinase in American plaice (*Hypoglossoides platessoides*). *Comp Physiol Biochem*, (in press).

ALEXANDRE, D., ANOUAR, Y., JÉGOU, S., FOURNIER, A. and VAUDRY, H. Molecular cloning, distribution of the mRNA and pharmacological characterization of a VIP/PACAP receptor in the frog *Rana ridibunda*. *Proceedings of the 13th International Congress of Comparative Endocrinology*, (in press).

AYOTTE, C. Nutritional supplements and doping controls, *IAF New Studies in Athletics*, (in press).

BASILLE, M., VAUDRY, D., COULOUARN, Y., JÉGOU, S., LIHRMANN, I., FOURNIER, A., VAUDRY, H. and GONZALEZ, B. Distribution of PACAP receptor mRNAs and PACAP binding sites in the rat brain during development. *Proceedings of the 13th International Congress of Comparative Endocrinology*, (in press).

BOUCHARD, N., FOURNIER, M. and PELLETIER, E. Effects of butyltin compounds on hemocytes phagocytosis activity of three marine bivalves. *J Toxicol Environ Chem*, (in press).

BOUCHER, A., DENIS, F., DUQUETTE, P. and TALBOT, P. J. Generation from multiple sclerosis patients of long-term T-cell clones that are activated by both human coronavirus and myelin antigens. *Adv Exp Med Biol*, (in press).

BOUCHER, A., TREMBLAY, M., ARBOUR, N., EDWARDS, J., DAY, R., NEWCOMBE, J., DUQUETTE, P., DENIS, F. and TALBOT, P. The role of neuroinvasive human coronaviruses in autoimmune processes associated with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, (in press).

CHILMONCZYK, S., SANCHEZ-DARDON, J., VOCCIA, I., MONGE, D. and FOURNIER, M. Flow cytometric assessment of cellular immune functions in Fish. *Ann Rev Fish Dis*, (in press).

- CYR, D.G., DUFRESNE, J., PILLET, S. and HERMO, L. Immunolocalization and regulation of metallothionein in the rat epididymis. *J Androl*, (in press).
- CYR, D.G., FINNISON, K.W., DUFRESNE, J. and GREGORY, M. Cellular interaction and the blood-epididymal barrier. In: *B. Robaire and B. Hinton*, eds., "The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice". Plenum Press, (in press).
- DESFORGES, M., CHARRON, J., BÉRARD, S., BEAUDOLEIL, S., DESPARS, G., BELL, J., TALBOT, P.J., STANNERS, C.P. and POLIQUIN, L. Different host-cell shutoff strategies related to the matrix protein lead to persistence of vesicular stomatitis virus mutants on fibroblast cells. *Virus Res*, (in press).
- FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., CYR, D.G., PILLET, S., LALANCETTE, A., MEASURES, L., LEBEUF, M. and PELLERIN, J. Organochlorines and metals in the St. Lawrence ecosystem: Transfer and effects in various marine organisms. In S. DeGuise and S. Shw eds., "Endocrine Disruptors in the Marine Environment: Impacts on Marine Wildlife and Human Health. MERI, Maine, (in press).
- FOURNIER, M., PELLERIN, J., LEBEUF, M., BROUSSEAU, P., MORIN, Y. and CYR, D.G. Evaluation of the effects of exposure to contaminated marine sediments on phagocytic activity of hemocytes from *Mya arenaria* and *Mactromeris polynyma*. *Aquatic Toxicology*, (in press).
- FOURNIER, M., CYR, D.G., BLAKLEY, B., BOERMANS, H. and BROUSSEAU, P. Phagocytosis as a biomarker of immunotoxicity in wildlife species exposed to environmental xenobiotics. *Amer Zool*, (in press).
- GOLDBERG, M., PARENT, M.E., SIEMIATYCKI, J. and DESY, M. Occupation and cancer of the colon : results of a case-control study. *Amer J Industr Med*, (in press).
- GREGORY, M. and CYR, D.G. Effects of contaminants on the endocrine system of marine mammals. In: *Toxicology of marine mammals. Target organ toxicology series*. G. Bossart, M. Fournier, and J Vos (eds.), Taylor and Francis Publishers, (in press).
- GREGORY, M., DUFRESNE, J., HERMO, L. and CYR, D.G. Identification of claudin-1 mRNA and immunolocalization of claudin-1 in the rat epididymis. *Endocrinology*, (in press).
- JACOMY, H., and TALBOT, P.J. Susceptibility of murine CNS to OC43 infection. *Adv Exp Med Biol*, (in press).
- KHIAT, A., FOURNIER, A., LUBELL, W. and BOULANGER, Y. (2000) Conformational analysis of endothelin-1 analogs with indolizidinone amino acids incorporated at the C-terminus. *J Cardiovasc Pharmacol*, (in press).
- LACROIX, A., FOURNIER, M., LEBEUF, M. and CYR, D.G. Phagocytic response of macrophages from the pronephros of American plaice (*Hypoglossoides platessoides*) exposed to contaminated sediments from Baie des Anglais, Québec. *Chemosphere*, (in press).
- LANGLOIS, C., TESSIER, S., BRKOVIC, A. and FOURNIER, A. Structure-activity analysis of the middle segment of endothelin-1. *Proceedings of the 26th European Peptide Symposium*, J. Martinez ed. (in press).
- LÉTOURNEAU, M., ROBY, P., TREMBLAY, F., CARETTE, J. and FOURNIER, A. New short synthetic peptide substrates of ECE and characterization of the enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol*, (in press).
- PILLET, S., LESAGE, V., HAMMILL, M., CYR, D., BOUQUEGNEAU, L. and FOURNIER, M. *In vitro* exposures of seals peripheral blood leukocytes to different metals reveal a sex-dependent effect of zinc on phagocytic activity. *Mar Poll Bull*, (in press).
- SANCHEZ-DARDON, J., VOCCIA, I., HONTELA, A., CHILMONCZYK, S., DUNIER, M., BOERMANS, H., BLAKLEY, B. and FOURNIER, M. Immunomodulation by heavy metals tested individually or in mixtures in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* exposed *in vivo*. *Environ Toxicol Chem*, (in press).

SIEMIATYCKI, J. Should Canadian health professionals support the call for a worldwide ban on asbestos?. Invited editorial. *Can Med Ass J*, (in press).

ST-PIERRE, Y. and **POTWOROWSKI, E. F.** T cell control of extracellular matrix degradation. *Dev Immunol*, (in press) .

TESSIER, S., LANGLOIS, C., BRKOVIC, A., COUPAL, M., DE LÉAN, A. and FOURNIER, A. Pharmacological studies of photolabile ligands derived from TTA-386, a selective ET_A receptor antagonist. *Proceedings of the 26th European Peptide Symposium*, J. Martinez ed. (in press).

THIBODEAU, L., DAUDEL, R. et MONTAGNIER, L. Perspectives vaccinales et immunothérapeutiques dans la lutte contre le SIDA. V. Kouzmivov Eds. UNESCO Press, (in press).

TOSTIVINT, H., LIHRMANN, I., JEANDEL, L., BOUTELET, I., BUCHARLES, C., CHARTREL, N., KOBAYASHI, T., KIKUYAMA, S., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and VAUDRY, H. Molecular cloning of two somatostatin precursors in the frog brain. Differential localization of the mRNAs and binding affinity of the two somatostatin variants. *Proceedings of the 13th International Congress of Comparative Endocrinology*, (in press).

VAUDRY, H., YON, L., CONTESSE, V., CARTIER, F., LESOUHAITIER, O., REMY-JOUET, I., BELLANCOURT, G., KODJO, M., ROUBOS, E., PELLETIER, G., FOURNIER, A., CONLON, J.M. and DELARUE, C. Paracrine and neuroendocrine control of adrenocortical cells in amphibians. *Proceedings of the 13th International Congress of Comparative Endocrinology*, (in press).

VOCCIA, I., DARDON-SANCHEZ, J., DUNIER, M., CHILMONCZYK, S. and FOURNIER, M. Effect of chemicals representative of pulp mill effluents on the competence of lymphoid trout cells (*Oncorhynchus mykiss*). In: *Fish Wingspread*, Rolland, R., Edit. SETAC Press, (in press).

Chapitres de livres

AYOTTE, C. International Encyclopedia of Women and Sports, (Berkshire Reference Works and Macmillan Reference). *Drugs and Drug testing*, (in press).

BOSSART, G., FOURNIER, M., O'SHEA, T., VOS, J. Toxicology of marine mammals. *Target organ toxicology series*. Raven Press, (in press).

ENJUANES, L., BRIAN, D.A., CAVANAGH, D., HOLMES, K.V., LAI, M.C., LAUDE, H., MASTERS, P., ROTTIER, P., SIDDELL, S.G., APAAN, W.J.M., TAGUCHI, F. and TALBOT, P. (2000) *Coronaviridae* In: Virus Taxonomy Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Murphy, F.A., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., Ghabrial, S.A., Jarvis, A.W., Martelli, G.P., Mayo, M.A. and Summers, M.D., eds., Academic Press, New York, pp. 835-849.

FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., CYR, D., PILLET, S., LALANCETTE, A., MEASURES, L., LEBEUF, M., PELLERIN, J. Organochlorines and metals in the St. Lawrence ecosystem: Transfer and effects in various marine organisms. In: De Guise, S., Shaw, S. Edit. *Endocrine Disruptors in the Marine Environment: Impacts on Marine Wildlife and Human Health*. MERI, Maine, US, (in press).

FOURNIER, M., CYR, D., BROUSSEAU, P., TRYPHONAS, H. Biomarkers in Immunotoxicology: Evolutionary Perspective. In: Guillette, L. Crain, D. Edit. *Environmental Endocrine Disruptors*. Taylor and Francis Publishers. New York, 335p. (in press).

FOURNIER, M., DE GUISE, S., VOCCIA, I., DUBEAU, H., BROUSSEAU, P. Immune status of St. Lawrence beluga whales. In L. Measures Edit. *The St. Lawrence beluga whales*. DFO, (in press).

KOUASSI, E., AYOTTE, P., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., RÉVILLARD, J.P., ROY, R. Système immunitaire. In: *Santé publique et environnement : principes et applications*. Dewailly et al., Edit, (sous presse).

Rapports

AYOTTE, C., CHARLEBOIS, A., GOUDREAU, D. 1999-2000 Analytical reports IOC accreditation, submitted to the IOC Medical Commission..

BROUSSEAU, P., FORTIER, M., FOURNIER, M. 1999. Validation of an ELISA assay. Report to Imperial Tobacco, 218p.

BROUSSEAU, P., FOURNIER, M., CYR, D., MARCOGLIESE, D. RUBY, S. Validation of an amphibian model to study the effects of POPs on amphibian physiology, Report to TSRI, 1999, 35p.

COLBORN, T., DE GUISE, S., DUBEAU, H., FOURNIER, M., RASSART, H. ROLLAND, R. Assessment of organohalogen toxicity in St.Lawrence beluga whales. Final Rapport to EPA, 2000, 385p.

CYR, D., MARCOGLIESE, D., FOURNIER, M. Assessment of the toxicity of municipal sewage effluents in fish. CNTC Report, 2000. 6 p.

FOURNIER, M. Science Advisory Board 1997-1999 Priorities Report. International Joint Commission, 1999, 65p.

FOURNIER, M. (Collectif). Marine mammals and Persistent Ocean Contaminants. Edit by O'Shea, T., Reeves, R.R., Long, A.K., Marine Mammals Commission, 1999, 150p.

FOURNIER, M., BROCHU, C., BROUSSEAU, P., DENIZEAU, F., POTWOROWSKI, E.F. Établissement du potentiel toxique de contaminants du St-Laurent. Partie II. FRSQ, 1999, 188p.

FOURNIER, M., BERNIER, J. KOUASSI, E. Immunotoxicity of metals. Report to TSRI, 1999, 27p.

FOURNIER, M., BERNIER, J., CYR, D., POTWOROWSKI, E.F. FTOC as an organ assay for EDCs. Report to TSRI, 1999, 35p.

FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., BERNIER, J., CYR, D. PILLET, S. ROONEY, A., SENÉCAL, L., VOCCIA, I. Les perturbateurs endocriniens. Rapport PARDE, 2000, 221p.

KOUASSI, E., BA, D., REVILLARD, J.P. Identification de substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs effets sur le système immunitaire. Rapport intérimaire, Fonds international de Coopération Universitaire, juillet 1999.

KOUASSI, E., DU SOUICH, P., TEITELBAUM, J. Caractérisation des altérations immunologiques induites par l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat. Rapport progrès, FRSQ, août 1999.

KOUASSI, E., AYOTTE, P., CARRIER, G., DEWAILLY, E., PANISSET, M., ROY, R. Niveaux d'exposition et immunotoxicité des pesticides au Sénégal. Rapport scientifique, Réseau de recherche en santé environnementale du FRSQ, mai 2000.

TROTTIER, B., MASSICOTTE, R., FOURNIER, M. Suivi environnemental des émissions atmosphériques de la cimenterie St-Laurent de Joliette. Comité de suivi environnemental des activités industrielles du Grand Joliette. 2000, 84p.

COMMUNICATIONS

(nombre total : 123)

FOURNIER, M. Immunotoxicity in St. Lawrence beluga whales. Eurotox Meeting, Oslo, Norway, June 1999.

ZAMIR, L.O. Breast cancer research : reasons for hope. Toronto, ON, June 1999.

NÉMORIN, J-G., DUPLAY, P. Interaction of p62dok with the tyrosine kinase Lck in T cells. Cold Spring Harbor Symposium, Signaling and gene expression in the immune system. Cold Spring Harbor, NY, June 2-7, 1999.

BOUCHER, A., MERCIER, G., DUQUETTE, P. and TALBOT, P.J. Clonal T cell cross-reactivity between myelin antigens and human coronaviruses in multiple sclerosis. III^e rencontre scientifique annuelle du Regroupement des biologistes marocains au Canada, Centre de recherche Louis-Charles Simard, CHUM, Hôpital Notre-Dame, Montréal, QC, 5 juin 1999.

DANIEL, C. Le typage des antigènes HLA et le dépistage d'anticorps anti-HLA dans le contexte de greffes d'organes: des analyses en pleine révolution technologique. congrès de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec, Centre des Congrès de Laval, 12 juin 1999.

PRIVÉ, C., DESCOTEAUX, A. Selective MAPKs activation by lipophosphoglycan-defective *Leishmania donovani*. 49th annual meeting of the Canadian Society of Microbiologists, Montréal, QC, June 13-16, 1999.

ST-DENIS, A., CAOURAS, V., GERVAIS, F., DESCOTEAUX, A. A role for protein kinase C- α in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages. 49th annual meeting of the Canadian Society of Microbiologists, Montréal, QC, June 13-16, 1999.

DESCOTEAUX, A. Macrophage PKC and intracellular pathogens. 49th annual meeting of the Canadian Society of Microbiologists, Montréal, QC, June 14, 1999.

TALBOT, P.J. and ARBOUR, N. Infection of human brains by human respiratory coronaviruses OC43 and 229E. 49^e réunion annuelle de la Société canadienne des microbiologistes, Université de Montréal, Montréal, QC, 12-16 juin 1999.

EDWARDS, J. and TALBOT, P.J. Activation of human glial cells by the human respiratory coronavirus oc43. 49^e réunion annuelle de la Société canadienne des microbiologistes, Université de Montréal, Montréal, QC, 12-16 juin 1999.

THERRIEN, D., ST-PIERRE, Y., DEA, S. Use of Flow Cytometry to assess binding and internalization of PRRS virus by permissive and non-permissive cell lines. 3rd International Symposium on PRRS and Aujeszky's disease. Ploufragan, France, June 23-24, 1999.

ARBOUR, N. and TALBOT, P.J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. 18^e réunion annuelle de l'American Society for Virology, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts, July 10-14 1999.

TALBOT, P.J., DAY, R., NEWCOMBE, J. and ARBOUR, N. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses and association with multiple sclerosis. Atelier international sur la sclérose en plaques : « Demonstrating Infectious Cause : Viral and Bacterial Infections in MS and Related Disorders », Brighton, England, 23-25 août 1999.

PAGLIARULO, M., FLIPO, D., LACROIX, A., DUFFE, J., RAMSAY, M.A., NORSTROM, R.J., FOURNIER, M. Effects of in vitro

exposure to PCBs on polar bear (*Ursus maritimus*) lymphocyte proliferation. DIOXIN, Venice, Italy, September 1999.

SIEMIATYCKI, J. Risk of lung cancer at environmental levels of asbestos exposure. University of Toronto, Toronto, ON, September 1999.

YON, L., BELLANCOURT, G., MONTÉRO, M., VAUDRY, D., CHARTREL, N., FOURNIER, A., VAUDRY, H. Study of the transduction pathways involved in the effect of PACAP on frog adrenocortical and chromaffin cells. 4th International Symposium on VIP, PACAP, Glucagon and Related Peptides, Elsinore, Denmark, September 1999.

YON, L., BELLANCOURT, G., MONTÉRO, M., VAUDRY, D., CHARTREL, N., FOURNIER, A., VAUDRY, H. Study of the transduction pathways involved in the effect of PACAP on frog adrenocortical and chromaffin cells. Elsinore, Denmark, September 1999.

CYR, D.G. Regulation of cell-cell interaction in the rat epididymis. Department of Biology, Dalhousie University, Halifax, Nouvelle Écosse, 14 septembre 1999.

GAUTHIER, C., VILLEMUR, R., ST-PIERRE, Y. Rapid antimicrobial susceptibility testing of clinical urine isolates and samples by laser flow cytometry. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, September 26-29, 1999.

AYOTTE, C. Contrôle du dopage sportif : les « suppléments diététiques », Conférence d'ouverture, Colloque étudiant, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, octobre 1999.

LÉTOURNEAU, M., ROBY, P., TREMBLAY, F., CARETTE, J., FOURNIER, A. New short peptide substrates of ECE and characterization of the enzyme. Sixth International Conference on Endothelin, Montréal, QC, October 1999.

TESSIER, S., LANGLOIS, C., BRKOVIC, A., COUPAL, M., DE LÉAN, A., FOURNIER, A. Development of a photolabile ligand for the ET_A

receptor. Sixth International Conference on Endothelin, Montréal, QC, October 1999.

LANGLOIS, C., TESSIER, S., BRKOVIC, A., FOURNIER, A. An improved procedure for the preparation of the ET_B ligand, sarafotoxin 6c. Sixth International Conference on Endothelin, Montréal, QC, October 1999.

KHIAT, A., FOURNIER, A., LUBELL, W., BOULANGER, Y. Conformational analysis of endothelin-1 analogs with indolizidone amino acids incorporated at the C-terminus. Sixth International Conference on Endothelin, Montréal, QC, October 1999.

LÉTOURNEAU, M., ROBY, P., TREMBLAY, F., CARETTE, J., FOURNIER, A. Caractérisations pharmacologique et biochimique de l'enzyme de conversion de l'endothéline. Club de recherches cliniques du Québec, Montebello, QC, octobre 1999.

TESSIER, S., LANGLOIS, C., BRKOVIC, A., COUPAL, M., DE LÉAN, A., FOURNIER, A. Mise au point d'une sonde peptidique pour le photomarquage du récepteur ET_A de l'endothéline. Club de recherches cliniques du Québec, Montebello, QC, octobre 1999.

LANGLOIS, C., TESSIER, S., BRKOVIC, A., FOURNIER, A. La sarafotoxine 6c, un agoniste du récepteur ET_B: nouvelle approche de synthèse et caractérisation pharmacologique. Club de recherches cliniques du Québec, Montebello, QC, octobre 1999.

ADAM, S., GAUDREAU, S.B., FOURNIER, A., CADIEUX, A. Remaniements au sein des sites de liaison du CGRP lors de l'inflammation pulmonaire chez le cobaye. Club de recherches cliniques du Québec, Montebello, QC, octobre 1999.

ADAM, S., TAOUDI-BENCHEKROUN, M., FOURNIER, A., CADIEUX, A. Réaction anaphylactique et taux sériques et tissulaires en neuropeptide Y. Club de recherches cliniques du Québec, Montebello, QC, octobre 1999.

CADIEUX, A., ADAM, S., PEK, B., FOURNIER, A., LARIVÉE, P. Dosages

plasmatiques du neuropeptide Y et asthme bronchique. Club de recherches cliniques du Québec, Montebello, QC, octobre 1999.

CELLIER, M., BERGEVIN, I., BOYER, E., GROS, P. Evolutionary conservation of chemiosmotic metal ion transport : identification of bacterial homologs of the Natural Resistance-Associated Macrophage Protein (NRAMP). 3^e Conférence Louis Pasteur : « Évolution des pathogènes et de leurs hôtes ». Paris, France, 5-7 octobre 1999.

RICHER, E., ROIG, E., CELLIER, M. Study of the expression of the human Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1) induced by vitamin D 9VD). 3^e Conférence Louis Pasteur : « Évolution des pathogènes et de leurs hôtes ». Paris, France, 5-7 octobre 1999.

TALBOT, P.J., ARBOUR, N., EDWARDS, J., DAY, R., NEWCOMBE, J., DUQUETTE, P. and BOUCHER, A. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses and coronavirus-induced autoimmunity in multiple sclerosis. European Charcot Foundation Symposium 1999 : « Genes and viruses in Multiple Sclerosis », Venice, Italy, 28-30 octobre 1999.

AYOTTE, C. Drugs stories and nutritional supplements, Workshop of the CCES Doping Control Officers, Ottawa, ON, November 1999.

BREGOLA, G., DUMONT, Y., FOURNIER, A., ZUCCHINI, S., QUIRION, R., SIMONATO, M. Decreased levels of neuropeptide Y5 receptor binding sites in two rat experimental models of epilepsy. Society for Neuroscience, Miami, USA, November 1999.

JOLICOEUR, F.B., MÉNARD, D., GILBERT, A.K., FOURNIER, A., DAY, R. Neurobehavioral importance of the first amino acid residue of calcitonin gene-related peptide. Society for Neuroscience, Miami, USA, November 1999.

AUDET, M., FOURNIER, M. Phagocytose chez une espèce sauvage en danger d'instinction: l'aigle à tête blanche. Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.

BONIN, K., DANIEL, C. Étude des fonctions effectrices des lymphocytes T dans un modèle d'alloréactivité directe et indirecte lors de rejets de greffe. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.

CHABOT, S., YU, H., DELÉSÉLEUC, L., CLOUTIER, D., OTH, D., LACROIX, M. Le rôle immunostimulateur de deux souches de bactéries probiotiques, *Lactobacillus Rhamnosus* 9595 et 9595M. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.

DELÉSÉLEUC, L., BALDWIN, C., CHABOT, S., ROY, D., LACROIX, M., OTH, D. Effet immuno-stimulateur de bactéries lactiques probiologiques. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.

EDWARDS, J., DENIS, F. and TALBOT, P.J. Activation de cellules gliales par le coronavirus humain. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.

JACOMY, H. et TALBOT, P.J. Développement d'un modèle animal de maladie neurologique induite par le coronavirus humain. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.

DESFORGES, M., TALBOT, P.J. et POLIQUIN, L. Mécanismes menant à l'infection persistante de cellules du système nerveux central par un virus neurotrope. 1^{er} congrès interne de l'INRS-Institut Armand-Frappier, Auberge Chéribourg, Magog-Orford, Québec, 5 - 6 novembre 1999.

TREMBLAY, M., BOUCHER, A. DUQUETTE, P. et TALBOT, P.J. Caractérisation de la réactivité croisée de lymphocytes T envers les antigènes de la myéline MBP et PLP et les coronavirus humains 229E et OC43. 1^{er} congrès interne de l'INRS-Institut Armand-Frappier, Auberge Chéribourg, Magog-Orford, Québec, 5 - 6 novembre 1999.

- MILETTI, T. et TALBOT, P.J. Interactions entre les coronavirus humains et les cellules leucocytaires humaines. 1er congrès interne de l'INRS-Institut Armand-Frappier, Auberge Chéribourg, Magog-Orford, Québec, 5 - 6 novembre 1999.
- VIAU, M., ANTEL, J. et TALBOT, P.J. Interaction entre les coronavirus humains et les cellules neurales et endothéliales. 1er congrès interne de l'INRS-Institut Armand-Frappier, Auberge Chéribourg, Magog-Orford, Québec, 5 - 6 novembre 1999.
- LALANCETTE, A., MEASURES, L., FOURNIER, M. Étude immunotoxicologique chez le phoque gris en développement. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.
- LAMONTAGNE, Y., DANIEL, C. Élaboration d'une nouvelle stratégie d'expression d'ADNc et de criblage fonctionnel pour l'identification d'épitopes T présentés par les molécules de CMH de classe II. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.
- NÉMORIN, J-G., DUPLAY, P. Interaction entre p62dok et la protéine tyrosine kinase Lck dans les lymphocytes T. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.
- NGUYEN, N., ARBOUR, S., ABDOUH, M., BENQUET, C., GIRARD, D., KOUASSI, E. Accélération de l'apoptose et de la nécrose des neutrophiles humains par le mercure. 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.
- YU, H., CHABOT, S., DELÉSÉLEUC, L., BALDWIN, C., CLOUTIER, D., ROY, D., LACROIX, M., OTH, D. Immunostimulation de PBMC humaines par des exopolysaccharides de *Lactobacillus Rhamnosus* (ATCC9595M). 1^{er} Congrès interne INRS-Institut Armand-Frappier, Magog-Orford, QC, 5-6 novembre 1999.
- PARENT, M.É. Étude épidémiologique de l'effet de l'exposition professionnelle aux émissions d'essence et de diesel sur le cancer du poumon. Conférence Armand-Frappier, Laval, QC, 9 novembre 1999.
- DESCOTEAUX, A. Modulation of phagosome maturation during *Leishmania* infection. XXVIth annual meeting on Basic Research in Chagas' Disease, Caxambu, Minas Gerais, Brazil, November 10, 1999.
- DESCOTEAUX, A. CAOURAS, V., GERVAIS, F., ST-DENIS, A. Role of PKC- α in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages. Autumn Immunology Conference, Chicago, IL, November 19-21, 1999.
- DUPLAY, P., NÉMORIN, J-G. Lck mediated phosphorylation of Dok proteins may play a role in CD2 signaling. Autumn Immunology Conference, Chicago, IL, November 19-21, 1999.
- AUDET, M., FOURNIER, M. Phagocytose chez une espèce sauvage en danger d'extinction: l'aigle à tête blanche. Société canadienne de toxicologie, Montréal, QC, décembre 1999.
- LALANCETTE, A., MEASURES, L., FOURNIER, M. Étude immunotoxicologique chez le phoque gris en développement. Société canadienne de toxicologie, Montréal, QC, décembre 1999.
- DEBELLEFEUILLE, S., HERMO, L., CYR, D.G. Regulation of catenin alpha in the rat epididymis. American Society for Cell Biology, Washington, DC, December 1999.
- DUFRESNE, J., HERMO, L., CYR, D.G. Regulation of epididymal metallothioneins and their modulation by cadmium in the rat. American Society for Cell Biology, Washington, DC, December 1999.
- GREGORY, M., DUFRESNE, J., CYR, D.G. Are claudins involved in the formation of the blood-epididymal barrier ? American Society for Cell Biology, Washington, DC, December 1999.

PLANTE, I., ABDALIAN, R., **CYR, D.G., CHARBONNEAU, M.** Role of connexins in the mechanism of tumor formation induced by hexachlorobenzene in rat liver. Société de Toxicologie du Canada, Montreal, QC, December 1999.

PELLETIER M, GAUTHIER M, **GIRARD D.** Xénobiotiques et inflammation: Activation des neutrophiles et des cellules HL-60 par le sulfite de sodium, le dieldrine et le lindane. Colloque TOXEN, UQAM, Montréal, QC, 9 décembre 1999.

VILLEMURE, M., **FOURNIER, A., LAZURE, C.** Synthèse de peptides dérivés du site actif de BSPI-2 comme inhibiteurs potentiels des proprotéines convertases PCI/3 et furine. Congrès annuel des stagiaires de recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal, Montréal, QC, janvier 2000.

CYR, D.G. Regulation of cell-cell interaction in the mammalian epididymis. Department of Biology, University of Ottawa, Ottawa, ON, January 27, 2000.

PELLETIER, M., **GIRARD, D.** Regulation of human neutrophil functions by the air pollutant sodium sulfite. American Federation for Medical Research, Carmel, CA, February 9-12, 2000.

PELLETIER, M., **GIRARD, D.** Promyelocytic HL-60 cells respond differently than mature human neutrophils to the air pollutant sodium sulfite. American Federation for Medical Research, Carmel, CA, February 9-12, 2000.

SAVOIE, A., HAJTO, T., HOSTANSKA, K., **GIRARD, D.** The mechanisms by which *Viscum album* Agglutinin-I induces human neutrophil apoptosis is caspase-dependent. American Federation for Medical Research, Carmel, CA, February 9-12

SAVOIE, A., HAJTO, T., HOSTANSKA, K., **GIRARD, D.** *Viscum album* Agglutinin-I inhibits interleukin-15-induced neutrophil responses. American Federation for Medical Research, Carmel, CA, February 9-12, 2000.

CHARBONNEAU, M., FORTIER, M.-E., CYR, D.G. BERNIER, J. Identification of estrogen receptor isoforms in mammary cells: modulation by dichlorodiphenylether (DDE). Society of Toxicology, Philadelphia, PA, March 2000.

ROONEY, A.A., PILLET, S., **CYR, D.G. FOURNIER, M.** Neonatal exposure to cadmium produces both short and long term effects on NK function and mitogenic response of rat splenocytes and thymocytes. Society of Toxicology, Philadelphia, PA, March 2000.

ROONEY, A.A., DE BELLEFEUILLE, S., **FOURNIER, M., BERNIER, J. CYR, D.G.** Neonatal exposure to propylthiouracil (PTU) induces a shift in lymphoid cell sub-populations in the developing postnatal male rat spleen and thymus. Society of Toxicology, Philadelphia, PA, March 2000.

PILLET, S., MEASURE, L., BOUQUEGNEAU, J.-M., **FOURNIER, M. CYR, D.G.** Modulation of metallothionein mRNA by estradiol in peripheral blood leukocytes from grey seals. Society of Toxicology, Philadelphia, PA, March 2000.

PLANTE, I., ABDALIAN, R., **CYR, D.G. CHARBONNEAU, M.** Role of connexins in the mechanism of tumor formation induced by hexachlorobenzene in rat liver. CNTC Annual Meeting, Hull, QC, March 2000.

ROONEY, A.A., DE BELLEFEUILLE, S., **FOURNIER, M., BERNIER, J. CYR, D.G.** Neonatal exposure to propylthiouracil (PTU) induces a shift in lymphoid cell sub-populations in the developing postnatal male rat spleen and thymus. CNTC Annual meeting, Hull, QC, March 2000.

ZAMIR, L. A yew is a yew no matter how small: The story of the Canadian Yew. Université Concordia, Département de Chimie et Biochimie, Montréal, QC, 10 mars 2000.

AUDET, M., **FORTIER, M., BOWERMAN, W.W., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M.** Health status of immune system for endangered species of raptor, bald eagle, from two

biomarkers: lymphocytes proliferation and phagocytosis. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

BEAUCHEMIN, C., FORTIER, M., BERNIER, J., CYR, D., FOURNIER, M., POTWOROWSKI, E.F. Effects of heavy metals on fetal thymic organ culture. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

BONIN, K., DANIEL, C. A novel murine transgenic model that allows the study of allograft rejection mediated by a single T cell clonotype activated through direct or indirect alloreactivity pathways. 14^e Réunion de printemps de la Société canadienne d'immunologie (CSI), Bromont, QC, 17-20 mars 2000.

BOUCHER, A., DENIS, F., DUQUETTE, P. and TALBOT, P.J. Activation of T lymphocyte clones from multiple sclerosis patients with both myelin and coronavirus antigens. 14^e réunion de printemps de la Société canadienne d'immunologie, Château Bromont, Bromont, QC, 17-21 mars 2000

BROUSSEAU, P., FORTIER, M., FOURNIER, M. Validation of an immunological tier approach to study the impact of xenobiotics on amphibian immunocompetence. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

BROUSSEAU, P., FORTIER, M., FOURNIER, M. Modulation of immune response of amphibian leukocytes by agricultural pesticides. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

CHANO, F., DESCOTEAUX, A. Activation of transcription factors in macrophages during infection by *Leishmania* promastigotes. Canadian Society for immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

DESHARNAIS, P., BERNIER, J. Implication of CD45 in nuclear condensation and DNA fragmentation induced by tributyltin. Annual meeting Canadian Society for immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

GIROUX, M., DESCOTEAUX, A. Role of PKC- α in the regulation of IFN- γ -induced functions in macrophages. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

LALANCETTE, A., MOISAN, A., MORIN, Y., MEASURES, L., FOURNIER, M. Mercury's effects on the immune response of juvenile grey seal (*Halichoerus grypus*) in the St. Lawrence Estuary during development. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

OMARA, F., BERNIER, J., KOUASSI, E., FOURNIER, M. Effects of metals at human blood relevant concentrations on immune cell competence. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

ROONEY, A., DE BELLEFEUILLE, S., FOURNIER, M., BERNIER, J., CYR, D. Neonatal exposure to propylthiouracil (PTU) induces a shift in lymphoid cell sub-populations in the male rat spleen and thymus. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

ROONEY, A., PILLET, S., CYR, D., FOURNIER, M. Exposure to low dose cadmium through maternal milk alters mitogenic response of splenocytes and thymocytes and NK function of young and mature rats. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

SAUVÉ, S., FOURNIER, M., PELLERIN, J., MORIN, Y., GOUDREAU, P., CYR, D., BROUSSEAU, P. Phagocytic activity of bivalve hemocytes following in vitro metal exposure. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

PELLETIER, M., GIRARD, D. Sodium sulfite activates neutrophils and induces tyrosine phosphorylation events similar to the GM-CSF cytokine. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

PELLETIER, M., GAUTHIER, M., GIRARD, D. Human neutrophils respond differently to dieldrin and lindane, two chemicals of

environmental concern that shares a similar structure. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

SAVOIE, A., HOSTANSKA, K., GIRARD, D. Signaling events in *Viscum album* Agglutinin-I-induced human neutrophils. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

GAUTHIER, M., PELLETIER, M., ROBERGE, C.J., GIRARD, D. Activation of human neutrophils by toxaphene. Canadian Society for Immunology, Bromont, QC, March 17-20, 2000.

DUPLAY, P. Rôle des protéines Dok dans l'activation des lymphocytes T. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal, Montréal, QC, 31 mars 2000.

GREGORY, M., HERMO, L., CYR, D.G. Is claudin-1 a cell adhesion molecule in the rat epididymis ? American Society of Andrology, Boston, MA, April 2000.

ROONEY, A.A., PILLET, S., CYR, D., FOURNIER, M. Exposure to low dose cadmium through maternal milk alters mitogenic response of splenocytes and thymocytes and NK function of young and mature rats. CIRTOX, Montreal, QC, April 2000

DUPLAY, P. Les protéines Dok : régulateurs négatifs de la transduction des signaux des cellules T. Conférence Armand-Frappier, INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, QC, 11 avril 2000.

CYR, D.G. Regulation des interactions cellulaire dans l'épididyme. Centre de recherches en reproduction animale (CRRA), Faculté des sciences vétérinaires, Université de Montréal, St. Hyacinthe, QC, 16 avril 2000.

CELLIER, M., MAKUI, H., BERGEVIN, I., GROS, P. *E. coli* MntH is a proton-dependent transporter of divalent metal ions with a preference for Mn(II). Symposium international sur les biométaux : Biometals 2000. Tuebingen, Allemagne, 24-29 avril 2000.

DESCOTEAUX, A. Modulation de la réponse

inflammatoire chez le macrophage par PKC- α . Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal, Montréal, QC, 28 avril 2000.

AUDET, M. FORTIER, M., BOWERMAN, W.W., BROUSSEAU, P., FOURNIER, M. Immunological status of wild nesting bald Eagle from Great Lakes. IAGLR, Nu 5021, London, UK, May 2000.

BROUSSEAU, P., FORTIER, M., FOURNIER, M. Use of *Xenopus laevis* as a model to assess immune suppression as a factor of amphibian population decline. IAGLR, Nu 5021, London, UK, May 2000.

ESCARNÉ, R., CYR, D., MARCOGLIESE, D., FOURNIER, M. Assessment of municipal effluents in proximity of Montreal Island on endocrine modulation and immunological function in the spottail shiner and rainbow trout. IAGLR, Nu 5091, London, UK, May 2000.

FOURNIER, M., BROUSSEAU, P., CYR, D., PELLERIN, J. Phagocytosis as a marker of immunotoxicity in wildlife species exposed to environmental xenobiotics. IAGLR, Nu 5086, London, UK, May 2000.

CYR, D.G., FOURNIER, M., MARCOGLIESE, D. Effects of municipal effluent on endocrine function, immune function and parasitic infestation in spottail shiners (*Nutropis hudsonius*). IAGLR, Cornwall, ON, May 2000 .

ESCARNÉ, R., CYR, D., MARCOGLIESE, D., FOURNIER, M. Assessment of municipal effluents in proximity of Montreal Island on endocrine modulation and immunological function in the spottail shiner and rainbow trout. IAGLR, Cornwall, ON, May 2000.

ROONEY, A., PILLET, S., CYR, D., FOURNIER, M. Effects of perinatal exposure to cadmium on immune competence in developing rats. CIRTOX Annual Meeting, Montreal, QC, May 2000.

TALBOT, P.J. Ubiquitous viruses, viral flora of the brain and neurological disease : a link

between multiple sclerosis and the common cold. Invitational Symposium, «Infection and Chronic Disease: Stange Bedfellows». Canadian Public Health Association and Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada. Ottawa, ON, 4-5 mai 2000.

CHALIFOUR, A., ROGER, J., LEMIEUX, S., DUPLAY, P. Receptor/ligand avidity determines the capacity of Ly-49 inhibitory receptors to interfere with TCR-mediated activation. 18th International Natural Killer Cell Workshop, Hyères, France, May 5-9, 2000.

DESHARNAIS, P., BERNIER, J. CD45 is essential for nuclear apoptosis induction during tributyltin-induced apoptosis. Cell death Society International Symposium on The Mechanisms of Cell Death, El Escorial, Spain, May 6-9, 2000.

BONIN, K., DANIEL, C. Recognition of a single direct or indirect alloantigen is sufficient to initiate skin graft rejection in a TCR-transgenic model, but by distinct mechanisms. Transplant 2000 (1^{re} réunion conjointe de la Société américaine de transplantation (AST) et de la Société américaine des chirurgiens transplantateurs (ASTS)), Chicago, États-Unis, 12-17 mai 2000.

GAUTHIER, M., ROBERGE, C.J., GIRARD, D. L'influence du toxaphène, un polluant organique persistant (POP), sur les neutrophiles humains. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

GIRARD, M., TREMBLAY, P., CLÉROUX, P., DEA, S., ST-PIERRE, Y. Nouveaux aspects de la réponse immunitaire locale durant l'infection par le virus SRRP. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

NGUYEN, N., ARBOUR, S., GIRARD, D., KOUASSI, E. Le mercure accélère l'apoptose et la nécrose des neutrophiles humains. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

PELLETIER, M., GIRARD, D. Contaminants environnementaux et inflammation: activation des neutrophiles et des cellules HL-60 par le sulfite de sodium, le dieldrin et le lindane. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

SAVOIE, A., HOSTANSKA, K., GIRARD, D. Induction de l'apoptose des neutrophiles par la par la *Viscum album*- Agglutinin-I et interactions avec l'interleukine-15 (IL-15): Mécanismes de signalisation et rôle dans l'inflammation. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

ST-PIERRE, J., THÉRIAULT, C., MARTINEAU, D., ST-PIERRE, Y. Analyses des gènes d'hémoglobines chez le béluga.. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

ST-PIERRE, Y. Un nouveau modèle d'étude de l'inflammation basé sur la relation entre les protéases extracellulaires et les molécules d'adhésion. Colloque sur les aspects nouveaux de l'inflammation. 68^e congrès de l'Association canadienne française pour l'avancement des sciences (ACFAS), Université de Montréal, Montréal, QC, 15-19 mai 2000.

MILETTI, T. et TALBOT, P.J. Interactions entre les coronavirus humains et les cellules leucocytaires humaines. 68^e réunion annuelle de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, 15 - 19 mai 2000.

VIAU, M., ANTEL, J.P. et TALBOT, P.J. Interactions entre les coronavirus humains et les cellules neurales et endothéliales. 68^e réunion annuelle de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, 15 - 19 mai 2000

BOUCHER, A., DENIS, F., DUQUETTE, P. and TALBOT, P.J. Molecular characterization of T cell cross-reactivity between human

coronaviruses and myelin antigens in multiple sclerosis. 8th International Symposium on Nidoviruses (Coronaviruses and Arteriviruses), The Resort at Split Rock in the Poconos, Lake Harmony, Pennsylvania, U.S.A., May 20-25, 2000.

JACOMY, H., and TALBOT, P.J. A mouse model for studying human coronavirus OC43 infection and its associated neurological disease. 8th International Symposium on Nidoviruses (Coronaviruses and Arteriviruses), The Resort at Split Rock in the Poconos, Lake Harmony, Pennsylvania, U.S.A., May 20-25, 2000.

GIRARD, M., TREMBLAY, P., CLÉROUX, P., DEA, S., ST-PIERRE, Y. Implication des protéases dans les immunopathologies associées aux infections virales pulmonaires chez le porc. Journée de recherche et Colloque sur la recherche en santé animale, Sainte-Foy, Québec, 31 mai et 1er juin 2000

SUBVENTIONS ET CONTRATS

(Montant total reçu 5 426 360)

Christiane AYOTTE

Centre canadien pour l'éthique dans le sport Programme canadien de contrôle du dopage chez les athlètes amateurs	600 000 \$
Fédération internationale d'athlétisme amateur Programme international de contrôle du dopage chez les athlètes amateurs	86 795 \$
Fédération internationale de natation amateur Programme international de contrôle du dopage chez les athlètes amateurs	39 046 \$
Laboratoire national de dépistage du dopage - France Dépistage de l'utilisation de la testostérone et des précurseurs de la testostérone par les sportifs	33 000 \$
Regroupement de sources diverses Programme de contrôle du dopage et recherche	86 160 \$
Ministère des Affaires municipales et Métropole Québec Spectromètre de masse à haute résolution.....	300 000 \$
	1 145 001 \$

Jacques BERNIER

CRM – Subvention de recherche Effects of enteral glutamine supplementation on infectious morbidity and length of care in severely burned patients	12 000 \$
FRSQ Étude de la physiopathologie des brûlures et de leurs séquelles	30 000 \$

Effets des opiacés sur la réponse immunitaire des Grands Brûlés	6 000 \$
	<hr/>
	48 000 \$

Mathieu CELLIER

CRSNG – Subvention de recherche	
Role of NRAMP homologs in mycobacteria - macrophage interactions	35 228 \$
FRSQ - chercheur-boursier	
Caractérisation moléculaire de la protéine NRAMP1 dans les phagocytes humains	48 391 \$
IRSC	
Functional characterization of bacterial Nramp transporters	82 334 \$
	<hr/>
	165 953 \$

Michel CHARBONNEAU

Ministère de la Santé Canada	
Étude de la relation concentration plasmatique- toxicité de contaminants liposolubles en vue de l'évaluation des risques associés à la consommation de poissons du Saint-Laurent	44 000 \$
FRSQ – Réseaux provinciaux thématiques	
Réseau de recherche en santé environnementale	51 440 \$
Réseau de recherche en santé environnementale	91 238 \$
Ministère de la Santé Canada	
Risk assessment for microcystin-LR in drinking water : a rat liver tumour promotion study	60 000 \$
Risk assessment for hexachlorobenzene : mechanism of gender related rat tumour production	90 000 \$
Reproductive mammary tumorigenic effects of neonatal exposure to breast milk contaminants	74 200 \$
	<hr/>
	410 878 \$

Daniel CYR

FRSQ – Réseaux provinciaux thématiques	
2 ^e Conférence internationale sur Male-mediated developmental toxicity.....	10 000 \$
Fonds FCAR – Actions concertées	
Étalement du frai chez l'omble chevalier.....	18 700 \$
Fonds FCAR – Soutien aux équipes de recherche	
Rôle de l'épissage des ARNm au cours de la spermatogenèse.....	16 000 \$
Ministère de l'Environnement Canada	
Are endocrine disrupting effects magnified up the food chain ?.....	35 000 \$
Ministère de la santé Canada	
Human daily intake of mammalian immunotoxicity and reproductive toxicity of organotin.....	15 450 \$
Effects of in utero exposure to POPs on development and reproduction.....	35 000 \$
	130 150 \$

Claude DANIEL

CRM – Subvention de recherche	
Study of alloreactivity and graft rejection in a TCR-transgenic model.....	73 397 \$
FRSQ – Établissement jeunes chercheurs	
Étude de l'alloréactivité et du rejet de greffe dans un modèle de souris transgéniques pour un récepteur de cellule T.....	15 000 \$
FRSQ – Chercheur-boursier	
Étude de l'alloréactivité et du rejet de greffe dans un modèle de souris transgéniques pour un récepteur de cellule T.....	44 305 \$

Regroupement de sources diverses
Analyse et importance de la compatibilité HLA
et des anticorps anti-HLA dans la greffe
d'organes durs 500 000 \$

632 702 \$

François DENIS

Société Biométhodes
Évaluation de la technique de clonage FLIP-FLAP 1 386 \$

Fondation canadienne pour l'innovation
Établissement d'un laboratoire de biologie moléculaire
et cellulaire pour l'étude des mécanismes d'apoptose
dans le cancer, l'auto-immunité et les maladies
infectieuses 250 000 \$

Fondation Armand-Frappier
Établissement d'un laboratoire de biologie moléculaire
et cellulaire pour l'étude des mécanismes d'apoptose
dans le cancer, l'auto-immunité et les maladies
infectieuses 52 000 \$

Ministère de l'Éducation Québec
Établissement d'un laboratoire de biologie moléculaire
et cellulaire pour l'étude des mécanismes d'apoptose
dans le cancer, l'auto-immunité et les maladies
infectieuses 250 000 \$

Roche Organ Transplant Research Foundation
Creating artificial immunoprivilege for allograft
acceptance 85 000 \$

638 386 \$

Albert DESCOTEAUX

CRM – Subvention de recherche
Molecular analysis of the macrophage Leishmania
interaction 56 000 \$

CRM – Subvention de recherche
Protein Kinase C and the regulation of
macrophage responses to infection 67 136 \$

Fonds FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs	
Regulation of macrophage-activity	14 600 \$
FRSQ – Chercheur-boursier	
Rôle de PKC-Alpha dans la régulation de la réponse anti-microbienne du macrophage	50 434 \$
Neurochem Inc.	
Role of protein kinase C (PKC) isoenzymes in the AB-induced signal transduction pathway in RAW 264.7 cells.....	7 000 \$
	195 170 \$

Pascale DUPLAY

CRM- Subvention de recherche	
Functional role of CD45, a protein tyrosine phosphatase involved in T-cell activation	51 000 \$
Regroupement de sources diverses	
Cytofluorimètre (analyses par rayon laser)	12 000 \$
	63 000 \$

Alain FOURNIER

9077-7343 Québec Inc.	
Optimisation des méthodes de synthèse peptidique de l'analogue de la somatolibérine	28 525 \$
Compatigène Inc.	
Biochimie du système immunitaire	1 488 \$
CRM – Stagiaire de recherche	
Bourse de stagiaire de recherche	17 224 \$
CRM – Subvention de recherche	
Biological and biochemical characterization of endothelin and its receptors using synthetic peptide analogs	80 750 \$
CRM – Subvention de recherche	
Pharmacological characterization of NPR-B : development of selective peptides	10 000 \$

CRM – Subvention de recherche	
Biological characterization of endothelin and its receptors using synthetic peptide analogs	4 080 \$
FRSQ – Chercheurs nationaux	
Caractérisation biologiques de l'endothéline, de ses récepteurs et de son processus de maturation au moyen d'analogues peptidiques synthétiques	50 676 \$
FRSQ	
Étude de peptides vasoactifs	8 000 \$
Caractérisation biologique de l'endothéline et ses récepteurs au moyen d'analogues peptidiques synthétiques – chercheur-boursier Senior	7 023 \$
Fondation des maladies du cœur du Québec	
Biological characterization of endothelin, its receptors and its maturation process using synthetic peptide analogs	19 750 \$
Ministère Recherche, Science et Technologie Québec	
Sixième conférence internationale sur l'endothéline	6 000 \$
	233 516 \$

Michel FOURNIER

CRM – Subvention de recherche	
Identification, frequency and distribution at the sequence level of NNK-induced DNA damage	5 700 \$
FRSQ	
Immunotoxicité et génotoxicité de mélanges de contaminants	4 232 \$
Immunotoxicité et génotoxicité de mélanges de contaminants	9 950 \$
Ministère Environnement et Faune Québec	
La pollution par les substances à effets endocriniens : état de la question et mise à jour des méthodes d'aide à la prise de décisions concernant le milieu aquatique au Québec	19 000 \$

Ministère Santé Canada	
Validation of an amphibian model to assess the effects of POPs on amphibian physiology.....	62 000 \$
Immunotoxicity of metals	49 000 \$
Fetal organ thymic culture as organ assay for EDCs	70 000 \$
	219 882 \$

Denis GIRARD

FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs	
Immunotoxicologie et neutrophiles	14 600 \$
FRSQ – Chercheurs-boursiers	
Interaction entre l'interleukine-15 et les neutrophiles.....	1 500 \$
Interaction entre l'interleukine-15 et les neutrophiles.....	40 219 \$
FRSQ – Réseaux provinciaux thématiques	
Polluants organiques persistants (POPs) et inflammation	15 000 \$
Ministère Santé Canada	
Le toxaphène dans l'écosystème marin du St-Laurent : état de la contamination, écotoxicologie et santé humaine.....	14 000 \$
	85 319 \$

Mark GOLDBERG

Institut national du cancer du Canada	
Breast cancer in women and its relation with exposures to potentially hazardous agents in the workplace and in the general environment	56 363 \$
Institut national de la santé	
Occupational exposures and risk of breast cancer	161 430 \$

Ministère de la Santé Canada	
Adverse health effects from environmental exposures	50 000 \$
Population health impact of short-term exposures to urban air pollution	44 666 \$
Regroupement de sources diverses	
Biostatistique (recherche de statistiques)	7 000 \$
	<hr/>
	319 459 \$

Édouard KOUASSI

CRSNG – Subvention de recherche	
Régulation des interactions macrophages-cellules NK par sérotonine	15 480 \$
FRSQ	
Niveaux d'exposition et immunotoxicité des pesticides au Sénégal	10 000 \$
	<hr/>
	25 480 \$

Suzanne LEMIEUX

CRM – Subvention de recherche	
Signal transduction through murine Ly-49 NK cell receptors	62 620 \$
Société de recherche sur le cancer Inc.	
NK cell receptors : analysis of the Ly-49 family members	52 500 \$
	<hr/>
	115 120 \$

Daniel OTH

Fondation Armand-Frappier	
Étude des probiotiques microbiens et de leur impact sur la santé humaine	3 500 \$
	<hr/>
	3 500 \$

Marie-Élise PARENT

FRSQ-Chercheur-boursier	
Études épidémiologiques de la relation entre l'exposition aux facteurs environnementaux et l'incidence du cancer	42 262 \$
FRSQ – Établissement de jeune chercheur	
Études épidémiologiques de la relation entre l'exposition aux facteurs environnementaux et l'incidence du cancer	15 000 \$
	<hr/>
	57 262 \$

Yves ST-PIERRE

Biogénie Inc.	
Mise au point de la méthode FASC	28 000 \$
Phairson Medical Inc.	
Prevention of acute graft-versus-host disease (GVHD) in allogeneic bone marrow transplantation by ex vivo treatment of donor cells	70 500 \$
CRM – Subvention de recherche	
Resistance of ICAM-1 deficient-mice to dissemination of T cell lymphoma	85 888 \$
CRSNG – Centres d'excellence	
Fluorescent activated substrate conversion (FASC) : a multiparametric assay of proteolytic enzyme activity in biological fluids	23 000 \$
FCAR – Établissement de nouveaux chercheurs	
Implication des molécules d'adhésion dans la régulation des métalloprotéinases durant la dissémination et la croissance des lymphomes de type T	14 600 \$
FRSQ – Chercheur-boursier	
Relation fonctionnelle entre ICAM-1 et MMP-9 dans la croissance et la dissémination du lymphome	48 391 \$

Institut national du cancer du Canada	
Effect of MMP-9 deficiency on T-cell leukemia.....	63 117 \$
	<hr/>
	333 496 \$

Jack SIEMIATYCKI

Organisation mondiale de la santé	
Feasibility study of the international collaboration case control study of adult brain tumours	1 850 \$
CRM –Scientifique émérite	
Environmental causes of lung cancer	37 500 \$
CRM – Subvention de recherche	
Case-control study of occupational risk factors for lung cancer	153 517 \$
Programme of research in environmental etiology of cancer.....	40 000 \$
Institut national du cancer du Canada	
Programme in environmental etiology of cancer - response to RFA for research in cancer etiology	6 658 \$
Ministère de la Santé et des Services sociaux Québec	
Le risque de mésothéliome chez les femmes des régions des mines d’amiante.....	27 500 \$
	<hr/>
	267 025 \$

Pierre TALBOT

CRM – Subvention de recherche	
Neuropathogenesis by human coronaviruses	118 674 \$
Conseil national de recherches du Canada	
12 ^e Congrès international d’immunologie	2 000 \$
Société canadienne de la sclérose en plaques	
Characterization of myelin-coronavirus lymphocyte cross-reactivity in multiple sclerosis.....	83 709 \$
	<hr/>
	204 383 \$

Lise THIBODEAU

UNESCO

Évaluation de l'immunosome-SIV chez le
macaque comme modèle de vaccin sous-
unitaire contre le VIH 8 678 \$

8 678 \$

Lolita ZAMIR

Hôpital Général Juif – Sir Mortimer B. Davis

Étude de produits anti-cancérogènes de la plante
« Yarrow » 15 000 \$

CRSNG – Subvention de recherche

Biosynthetic studies : trichothecenes and taxol 59 000 \$

FCAR – Soutien aux équipes de recherche

Biochimie et métabolisme des plantes en
vue de leur usage en génie génétique 10 000 \$

Institut national du cancer du Canada

Design of a family of Taxol analogs based
on a novel hypothesis 40 000 \$

124 000 \$

***TOTAL DES SUBVENTIONS ET CONTRATS* 5 426 360 \$**

COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES

Christiane AYOTTE

- Dr Eduardo Henrique De Rose
Fédération internationale de médecine sportive
Programme de contrôle du dopage
- Dr Gabriel Dollé
Fédération internationale de l'athlétisme amateur
Programme de contrôle du dopage
- Dr Cornel Marculescu
Fédération internationale de natation amateur
Programme de contrôle du dopage
- M. Casey Wade
Centre canadien pour l'éthique dans le sport
Programme de contrôle du dopage

Jacques BERNIER

- Dr Manon Choinière
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Études des séquelles des brûlures graves
- Dr Dominique Garrel
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Études des séquelles des brûlures graves

Mathieu CELLIER

- Dr L. Binderup
Leo Pharmaceutical, Copenhague, Danemark
Provision d'analogues structuraux exerçant les effets génomiques de la vitamine D
- Dr S.T. Cole
Institut Pasteur, Unité de génétique mycobactérienne, Paris, France
Étude du transporteur MntH chez les mycobactéries : influence sur la pathogénèse
- Dr P. Gros
Département de Biochimie, Université McGill
Rôle du transporteur MntH dans la survie intracellulaire de *S. typhimurium*
- Dr K. Hantka
Université de Tubingen, Germany
Rôle du transporteur MntH dans le métabolisme du fer chez *E. coli*

- Dr J.D. Helmann
Département de Microbiologie, Cornell University
Étude du transport du manganèse et du fer chez *B. subtilis*
- Dr A.W. Norman
UCR, Riverside, California
Provision d'analogues structuraux agonistes et antagonistes, des effets génomiques et des effets non-génomiques, de la vitamine D
- Dr François Shareck
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie
Analyse de l'expression du gène *mntH* de *E. coli*
- Dr I. Stojiljkovic
Emory University, Atlanta
Influence du gène *mntH* de *S. typhimurium* dans le modèle de la fièvre typhoïde chez la souris
- Dr D.G. Tenen
Harvard Medical School, Boston
Consultant expert dans la caractérisation de l'expression des gènes spécifiques au lignage myéloïde

Daniel CYR

- Dr Céline Audet
Institut des sciences de la mer, Université du Québec à Rimouski
- Dr Jean-Marie Boucquegneau
Département océanographie, Université de Liège, Belgique
- Dr Gerard Cooke
Santé Canada
- Dr Joël de la Noüe
Département des sciences animales, Université Laval
- Dr Alex Gow
Mount Sinai Hospital, New York
- Dr Barbara Hales
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Louis Hermo
Département d'anatomie et biologie cellulaire, Université McGill
- Dr Carlos Morales
Département d'anatomie et biologie cellulaire, Université McGill
- Dr Bernard Robaire
Département de pharmacologie, Université McGill

- Dr Jacquetta Trasler
Département de pharmacologie, Université McGill
- Dr Robert Viger
Centre hospitalier de l'Université Laval

Albert DESCOTEAUX

- Dr Michel Desjardins
Département de pathologie et de biologie cellulaire, Université de Montréal
- Dr Pascale Duplay
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine
- Dr Brigitta J. Rasmusson
Département de Microbiologie médicale, Linköping University, Suède

Pascale DUPLAY

- Dr Philip Branton
Université McGill
Projet CD45
- Dr Jacques Bernier
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine
Rôle de CD45 dans la modulation de l'Activité co-réceptrice de CD4 et CD19
- Dr Albert Descoteaux
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine
Projet DAP-12
- Dr Édouard Kouassi
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine
Rôle de CD45 dans la modulation de l'Activité co-réceptrice de CD4 et CD19
- Dr Suzanne Lemieux
INRS-Institut Armand-Frappier - Santé humaine
Rôle des récepteurs Ly-49 et de la molécule DAP-12 dans la transduction des signaux
- Dr Michel Tremblay
Université McGill
Rôle de la tyrosine phosphatase TC-PTP dans l'activation et le développement des cellules T

Alain FOURNIER

- Dr Alain Cadieux
Département de pharmacologie, Université de Sherbrooke
Effets broncho-protecteurs du « peptide lié au gène de la calcitonine » (CGRP)

- Dr Michael Conlon
Département des sciences médicales, Creighton University in Nebraska
Caractérisation des récepteurs de l'endothéline chez le poisson
- Dr André DeLéan
Département de pharmacologie, Université de Montréal
Études biologiques du récepteur NPR-B au moyen d'analogues synthétiques des peptides natriurétiques
- Dr Steven Parker
Département de pharmacologie, University of Tennessee
Évaluation des mécanismes d'action du neuropeptide Y
- Dr Rémi Quirion
Hôpital Douglas
Caractérisation des récepteurs du NPY et du CGRP
- Dr Hubert Vaudry
Département de pharmacologie Université de Rouen
Analyses chimiques et biologiques d'endothélines originant du poisson et des amphibiens (Échange France-Québec)

Michel FOURNIER

- Dr Jean-Marie Bouquegneau
Université de Liège
Toxicologie chez le phoque
- Dr Theo Colborn
World Wildlife Fund, Washington
Toxicity of halogen contaminants in beluga whales
- Dr Louis Guillette
Université de la Floride
Immunotoxicity in alligator
- Dr Michel Lebeuf
Institut Maurice-Lamontagne
Toxicologie chez des organismes marins
- Dr Lena Measures
Institut Maurice-Lamontagne
Toxicologie chez des organismes marins
- Dr Jocelyne Pellerin
Institut des sciences de la mer, Rimouski
Écotoxicologie marine

Denis GIRARD

- Dr Marco A. Cassatella
Département de pathologie, Université de Vérone, Italie
IL-15 et neutrophiles
- Dr Catherine Couillard
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli, Québec
Toxaphène et santé humaine
- Dr Jean-Pierre Gagné
Université du Québec à Rimouski
Toxaphène et santé humaine
- Dr Katarina Hostanska
Hôpital universitaire de Zurich, Suisse
Viscum album agglutinine-I (VAA-I) et activation des neutrophiles
- Dr David J. Kwiatkowski
Genetics Laboratory, Hematology, Brigham & Women's Hospital, Boston
Cytosquelette, caspases et apoptose induite et spontanée
- Dr Michel Lebeuf
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli, Québec
Toxaphène et santé humaine
- Dr Charles J. Roberge
Fonds de recherche de l'Association du cancer de l'Est du Québec
Toxaphène et santé humaine
- Dr Gary Stern
Institut Maurice-Lamontagne, Mont-Joli, Québec
Toxaphène et santé humaine
- Dr Philippe A Tessier
Département d'infectiologie, Université Laval
POPs et inflammation

Mark GOLDBERG

- Dr Leonard Amborski
University of Buffalo
Occupational exposures and risk of breast cancer

- Dr Geza Benke
University of Buffalo
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Nick de Klerk
University of Buffalo
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Lin Fritschi
University of Buffalo
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Malcolm Sim
University of Buffalo
Cancer in textile manufacturing workers
- Dr Mya Swanson
University of Buffalo
Occupational exposures and risk of breast cancer
- Dr John Vena
University of Buffalo
Occupational exposures and risk of breast cancer
- Dr Gregg S. Wilkinson
University of Buffalo
Occupational exposures and risk of breast cancer

Édouard KOUASSI

- Dr Paul Albert
Institut de recherche en neurosciences, Université d'Ottawa
Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT1A de la sérotonine sur les lymphocyte
- Dr Elliott Drobetsky
Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Caractérisation pharmacologique du récepteur 5-HT1A de la sérotonine sur les lymphocytes
- Dr Patrick Du Souich
Université de Montréal
Altérations neuroimmunologiques lors de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat

- Dr Jeanne Teitelbaum
Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Altérations neuroimmunologiques lors de l'ischémie cérébrale aiguë chez le rat
- Dr Denis-Claude Roy
Centre de recherche Guy-Bernier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Immunothérapie des cancers immunotoxines et cytokines
- Dr Doudou Ba
Université Cheikh Anta Kiop de Dakar
Identification des substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire
- Dr Jean-Pierre Revillard
Université Claude-Bernard – Lyon 1, France
Identification des substances toxiques de l'environnement et analyse de leurs mécanismes d'action sur le système immunitaire

Suzanne LEMIEUX

- Dr Thaddeus C. George
Department of Pathology,
University of Texas Southwestern Medical Center
Tolerance and alloreactivity of the Ly49D subset of murine NK cells
- Dr Kevin P. Kane
Département d'Immunologie, Université d'Alberta
Ligand specificity of Ly40C^{B6} NK inhibitory receptor
- Dr Vinay Kumar
Department of Pathology, University of Texas
Tolerance and alloreactivity of the Ly49D subset of murine NK cells
- Dr Hans-Gustaf Ljunggren
Microbiology and Tumor Biology Center
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Control of Ly49C inhibitory receptor expression
- Dr Richard G. Miller
Département de Biophysique, Université de Toronto
Ligand specificity of Ly49C^{B6} NK inhibitory receptor

- Dr Margarita Salcedo
Microbiology and Tumor Biology Center
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
Control of Ly49C inhibitory receptor expression
- Dr Silvia M. Vidal
Département de Biochimie, Microbiologie et Immunologie
Université d'Ottawa
Assessment of *Cmv1* candidate by genetic mapping and *in vivo* antibody depletion of NK cell subsets

Daniel OTH

- Dr A. Adam
Université de Montréal
Développement et utilisation de sondes pour la détermination de cytokines pro-inflammatoires dans le cœur de rats soumis expérimentalement à des infarctus
- Dr D. Archambault
Université du Québec à Montréal
Développement de sondes pour cytokine de porc
- Dr Jit Arora
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie
Défense immunitaire du porc vis-à-vis du virus influenza
- Dr A. Billiau et Dr G. Opdenakker
Rega Instituut, Leuven, Belgique
Régulation de cytokines et de métalloprotéinases
- Dr J. Borg et Dr P. Bischoff
Université Louis-Pasteur, Strasbourg, France
Développement d'outils, et échanges de techniques, relativement à la caspase 3.
- Dr Serge Dea
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie
Réactions immunes du porc contre le virus SRRP
- Dr J. Goulet
Institut Rosell de Montréal
Stimulation du système immunitaire par des bactéries ou produits bactériens pouvant être trouvés dans le yogourt

- Dr M. Lacroix
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie
Stimulation du système immunitaire par des bactéries ou produits bactériens pouvant être trouvés dans le yogourt
- Dr M. Lessard
Centre de recherche et développement sur le bovin laitier et le porc
Stimulation du système immunitaire par des bactéries ou produits bactériens pouvant être trouvés dans le yogourt et développement de sondes pour cytokines de porc
- Dr G. Pelletier
Université Laval, Québec
Influence de la nature des graisses alimentaires sur les métastases d'un cancer expérimental du foie
- Dr Denis Roy
Centre de recherche et développement des aliments
Stimulation du système immunitaire par des bactéries ou produits bactériens pouvant être trouvés dans le yogourt
- Dr Peter Tijssen
INRS-Institut Armand-Frappier - Microbiologie et Biotechnologie
Réactions immunes du porc contre le virus PPV et collaboration à l'organisation du congrès mondial sur les parvovirus

Marie-Élise PARENT

- Dr Paolo Boffetta
Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France
Exposition professionnelle au bioxyde de titane et cancer du poumon
- Dr Michel Camus et Dr Bruce Case
Santé Canada et Université McGill
Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome
- Dr Aaron Cohen
Health Effects Institute, Cambridge, Massachusetts
Exposition professionnelle aux émissions d'essence et de diesel et cancer du poumon
- Dr Christine Freidenreich et Dr Marielle Ledoux
Alberta Cancer Board et Université de Montréal
Activité physique et cancer

- Dr Odette Laplante
Ministère de la Santé et des Services Sociaux
Exposition à l'amiante et risque du cancer du poumon et de mésothéliome

Edouard POTWOROWSKI

- Dr Marie-Paule Defresne
Université de Liège, Belgique
Les cytokines du thymus

Yves ST-PIERRE

- Dr Bern Arnold
German Cancer Research Center, Division of Molecular Immunology
Federal Republic of Germany
Role of MMP-9 deficiency in T cell Lymphoma
- Dr André Cantin
Service de Pneumologie, Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke
Sensitivity of ICAM-1 to Leukocyte Elastase
- Dr Anna Kossakowska
Pathology Department, Foothills Medical Centre, Calgary
Role of MMP-9 in T cell Lymphoma
- Dr Henri-André Ménard
Service de rhumatologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke
Canadian Arthritis Network.
- Dr G. Opdenakker
The laboratory of Molecular Immunology, Rega Institute for Medical
Research, Leuven, Belgium
Role of MMP-9 deficiency in T cell lymphoma
- Dr Timothy A. Springer
Center for Blood Research, Harvard University, Boston
Role of ICAM-1 in T cell lymphoma
- Dr Karin Van Der Kerken
Free University of Brussels, Belgium
Homing of tumor cells to target organs

Jack SIEMIATYCKI

- Dr Paolo Boffetta
International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
Étude sur le tabagisme et le cancer pulmonaire en Europe de l'Ouest
- Dr Elizabeth Cardis
International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
Étude sur les risques de cancer liés à l'utilisation des téléphones cellulaires
- Dr Mark S. Goldberg
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine
Occupational exposure to solvents and risk of breast cancer
- Dr Pierre Payment
INRS-Institut Armand-Frappier – Microbiologie et Biotechnologie
Consommation de l'eau domestique et risque de maladies gastrointestinales

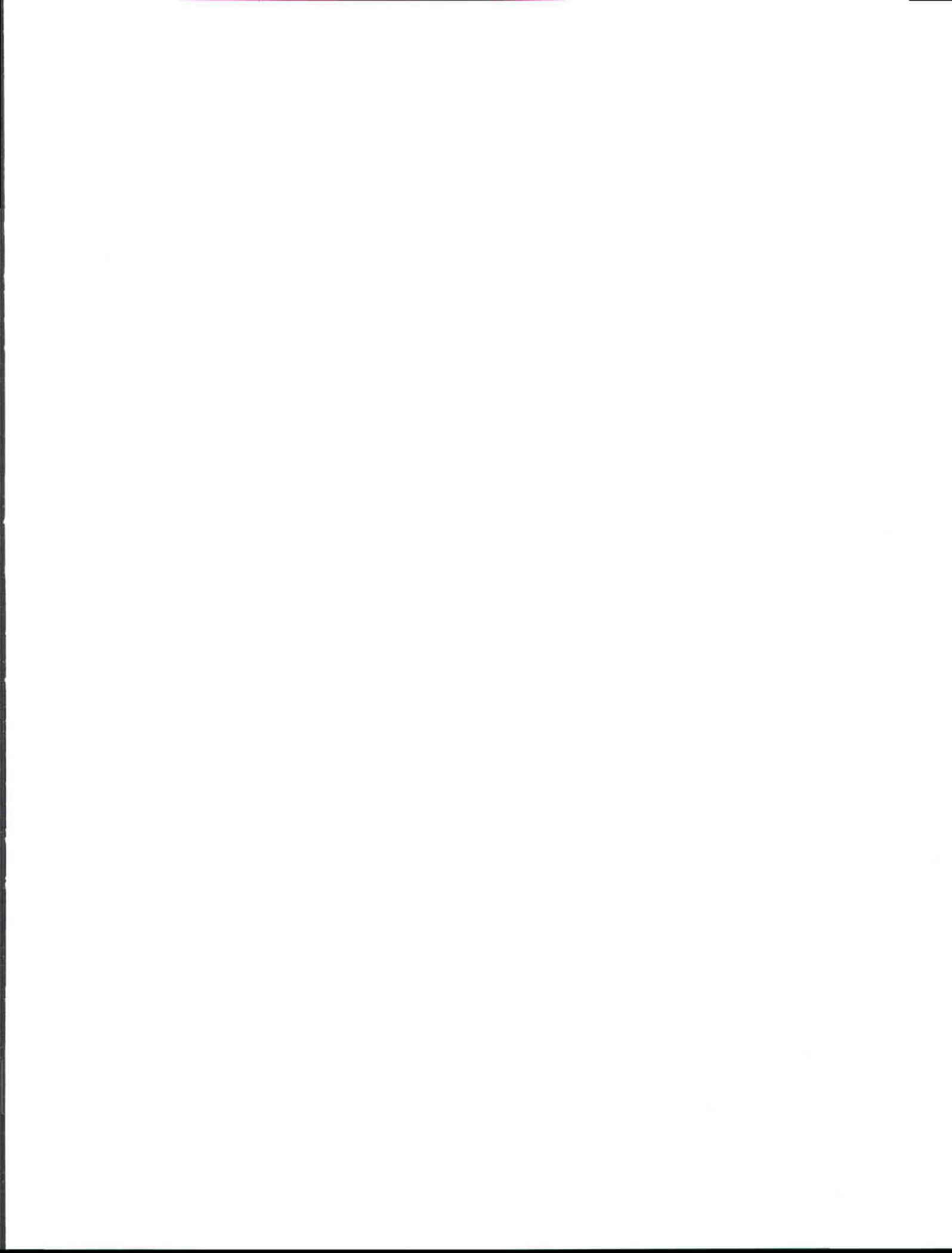
Pierre TALBOT

- Dr Jack Antel
Montreal Neurological Institute, McGill University
Étude de l'infection de cultures primaires de cellules neurales humaines par les coronavirus humains
- Dr Neil Cashman
Montreal Neurological Institute, McGill University et
Center for Research in Neurodegenerative Diseases, Toronto
Etude de l'infection de lignées neurales humaines par les coronavirus humains
- Dr François Denis
INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine
Caractérisation de l'activation de cellules gliales humaines par le coronavirus humain et caractérisation moléculaire de lymphocytes humains
- Dr Pierre Duquette
Hôpital Notre-Dame, Montréal
Caractérisation de réactions lymphocytaires croisées coronavirus-myéline chez des patients atteints de sclérose en plaques et témoins en santé
- Dr Kathryn Holmes
University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado, U.S.A.
Étude de l'utilisation de la molécule CD13 comme récepteur cellulaire pour le coronavirus humain HCV-229E sur des lignées de cellules neurales

- Dr Mark J. Mauerer
Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Allemagne
Étude de la reconnaissance de la protéine non-structurale ns2 du coronavirus humain OC43 par des clones de lymphocytes T CD8+ de patients atteints de cancer
- Dr Laurent Poliquin
Département des sciences biologiques, Université du Québec à Montréal, Montréal, Québec
Caractérisation de la réplication de mutants thermosensibles du virus de la stomatite vésiculaire dans les cellules neurales *in vitro* et *in vivo*
- Dr Jacques Sizun
Service de réanimation pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Brest, Brest, France
Caractérisation de l'implication des coronavirus humains dans les infections nosocomiales affectant les nouveaux-nés
- Dr Marc Tardieu
Département de pédiatrie, Service de neurologie, Centre hospitalier universitaire Bicêtre, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France
Étude de l'infection de lignées microgliales humaines par les coronavirus humains

Lolita ZAMIR

- Dr Gerry Batist et Dr Moulay Alaoui-Jamali
Centre appliqué à la Recherche sur le Cancer
Hôpital Juif de Montréal
Tests *in vitro* et *in vivo* de taxanes naturels ou issus de synthèses chimiques
- Dr Orval Mamer
Université McGill
Biotransformation des taxanes
- Dr H. Saini
Institut de recherche en Biologie végétale, Jardin Botanique
- Dr Françoise Sauriol
Département de chimie, Queens University, Kingston
Biotransformation des taxanes
- Dr Sam Sparace
McGill University, Mac Donald Campus





Université du Québec

Institut national de la recherche scientifique

INRS-Institut Armand-Frappier – Santé humaine

531, boulevard des Prairies

Laval (Québec) H7V 1B7

CANADA

Téléphone : (450) 687-5010

Télécopieur : (450) 686-5501

www.inrs-iaf-sante.quebec.ca

Site Pointe-Claire

245, boulevard Hymus

Pointe-Claire (Québec) H9R 1G6

CANADA

Téléphone : (514) 630-8800

Télécopieur : (514) 630-8850

INRS - SDIS



X0022880 2